UNIVERSITÉ DE PARIS V. RENÉ DESCARTES
FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN PORT-ROYAL

N° 075

Année 1975 N°

THÈSE

pour le

Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Yves JUILLET
Interne des Hôpitaux de Paris
né le 12 septembre 1946, à Saint-Geoire en Valdaine (Isère)

Présentée et soutenue publiquement le *19*

LE SYNDROME DE MENACE D'INFARCTUS DU MYOCARDE

Aspects cliniques, électriques, enzymatiques et évolutifs, précisés par l'étude d'une série de cent malades hospitalisés dans l'U. S. I. du Service de Cardiologie de l'Hôpital La Salpétrière

Président : M^r^ J. FACQUET, Professeur

UNIVERSITÉ DE PARIS V. RENÉ DESCARTES
FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN PORT-ROYAL

Année 1975 N°

THÈSE

pour le

Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Yves JUILLET

Interne des Hôpitaux de Paris

né le 12 septembre 1946, à Saint-Geoire en Valdaine (Isère)

Présentée et soutenue publiquement le 19

LE SYNDROME DE MENACE D'INFARCTUS DU MYOCARDE

Aspects cliniques, électriques, enzymatiques et évolutifs, précisés par l'étude d'une série de cent malades hospitalisés dans l'U. S. I. du Service de Cardiologie de l'Hôpital La Salpétrière

Président : Mr J. FACQUET, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mon Epouse

A la mémoire de mon Grand-Père, le Docteur Laurent FOUILLOUD-BUYAT
Ex-Interne des hôpitaux de Lyon

Par son exemple, son expérience, il a éveillé mon intérêt pour les Sciences médicales

A ma Mère

A mon Père, le Médecin Général Pierre JUILLET
Sous-Directeur du Val-de-Grâce
Consultant national de psychiatrie des Armées

Son affection m'a aidé, ses conseils m'ont guidé, son esprit de service m'a porté tout au long de mon enfance et de mes études médicales

A ma Famille

A tous mes proches et mes amis

A Monsieur le Professeur Jean FACQUET

Il nous a fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse qu'il a inspirée. Par ses remarques et ses conseils, il nous a montré la voie à suivre dans ce travail.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre vive reconnaissance et de notre respect.

A Monsieur le Professeur Edouard HOUSSET

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris - Broussais - Hôtel-Dieu

En témoignage de notre profond respect, en remerciement de son enseignement et de la confiance qu'il nous a accordée dès le début de notre Internat.

A Monsieur le Professeur Paul LECHAT

Directeur de l'Institut de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Paris

Il a bien voulu nous intégrer dans son équipe d'enseignants et de chercheurs. Cette ouverture vers les Sciences Fondamentales a été pour nous un apport exceptionnel.

Qu'il en soit ici remercié.

A Monsieur le Professeur Philippe TCHERDAKOFF

En témoignage de notre respectueux attachement et de notre gratitude pour son enseignement et sa constante bienveillance à notre égard.

A Monsieur le Professeur Maurice GRIVAUX

Il nous a toujours accueilli avec bienveillance et nous a fait l'honneur de sa confiance.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Marcel LEGRAIN

En remerciement de l'enseignement exceptionnel qu'il nous a apporté, pendant le temps trop court où nous avons eu la chance d'être son Interne.

A Monsieur le Professeur Yves GROSGOGEAT

Il a bien voulu nous prodiguer ses conseils et nous guider dans la réalisation de ce travail.

Qu'il reçoive ici l'expression de toute notre gratitude.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux

Externat

Monsieur le Professeur *Jean MATHEY*

Monsieur le Professeur *Jean VIGNALOU*

Monsieur le Professeur *Pierre CHOUBRAC*

Monsieur le Professeur *Henri BRICAIRE*

Monsieur le Professeur *Jacques VIALATTE*

Internat

Monsieur le Professeur *Edouard HOUSSET*

Monsieur le Professeur *Georges BOUDIN*

Monsieur le Professeur *Jean BARIETY*

Monsieur le Professeur *Charles DUBOST*

Monsieur le Professeur *Jean FACQUET*

Monsieur le Professeur *Marcel LEGRAIN*

Monsieur le Professeur *Pierre MAURICE*

SOMMAIRE

*

INTRODUCTION - HISTORIQUE ET DEFINITIONS

I - MATERIEL ET METHODES : CRITERES DE SELECTION DES DOSSIERS

II - DONNEES D'ENSEMBLE

A. Les différents groupes

B. Fréquence, répartition selon l'âge et le sexe

III - ASPECTS HEMODYNAMIQUES

IV - ASPECTS PARTICULIERS DU SYNDROME DE MENACE D'INFARCTUS

A. La douleur

B. Les signes généraux

C. Les signes électrocardiographiques

D. Les enzymes sériques

E. Les courbes d'enzymes

V - LA NECROSE MYOCARDIQUE RUDIMENTAIRE : DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DU SYNDROME DE MENACE

VI - EVOLUTION IMMEDIATE DES SYNDROMES DE MENACE D'INFARCTUS

A. Evolution de la douleur

B. Evolution des signes électriques

C. Correspondance de l'évaluation de la douleur et de celle du tracé électrique

D. Evolution vers la nécrose myocardique

E. Peut-on prévoir l'évolution vers la nécrose myocardique

F. Evolution immédiate vers la mort

VII - EVOLUTION A LONG TERME DE LA MALADIE ANGINEUSE

A. Evolution à distance, de la maladie coronarienne. Eléments du pronostic

B. Evolution des syndromes de menace. Eléments du pronostic

C. Evolution des syndromes de menace après la chirurgie coronaire

D. Résultats de l'évolution prolongée dans notre série

VIII - LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES DU SYNDROME DE MENACE D'INFARCTUS

CONCLUSIONS

INTRODUCTION
HISTORIQUE ET DEFINITIONS

Initialement décrit comme un état intermédiaire, précédant l'apparition d'une nécrose du myocarde, le syndrome de menace d'infarctus reste encore une entité bien floue. Si la plupart des auteurs reconnaissent la réalité de cet angor instable, l'accord est bien moins complet lorsque l'on aborde la discussion des limites précises et du pronostic de cette affection. La richesse des termes français ou anglo-saxons, utilisés pour la nommer, rend compte de la diversité des opinions. Ainsi a-t-on parlé de : syndrome de menace, syndrome pré-infarctus, syndrome prémonitoire, angor instable, état de mal angineux, insuffisance coronarienne aiguë. Les auteurs de langue anglaise utilisent: *"Impending infarction, prodromal phase of infarction, intermediate coronary infarction, coronary failure, slight coronary attack ..."*.

Mentionné dans la littérature depuis de nombreuses années: HEBERDEN (1772), PARRY (1799), HERRICK (1912), cet état intermédiaire entre l'angine de poitrine et l'infarctus du myocarde a été individualisé en tant qu'entité clinique par SAMPSON, ELIASER et FEIL en 1937.

Depuis cette date, les observations se sont multipliées (BROUSTET, 1937; MASTERS, 1940; BOYER, 1942; HOLZMANN, 1944; GYPSTEIN, 1944; MOUNSEY, 1951). La grande étape demeure la réalisation de l'opacification sélective des coronaires (SONES, 1959), permettant la description des lésions coronariennes, dépassant donc le stade des constatations anatomiques post-mortem. Cette technique a permis l'essor de la chirurgie de revascularisation coronarienne toute jeune (FAVALORO, 1967), mais prenant en quelques années un développement impressionnant.

La fréquence d'un syndrome prémonitoire retrouvé à l'interrogatoire d'un patient ayant présenté un infarctus du myocarde, est grande : 29 % pour MOUNSEY (1951), 26 % pour GONIN (1954), 40 % pour MAURICE (1955), 39 % pour VAKIL (1961), 45 % pour WOOD (1961), jusqu'à 55 % pour STOWERS (1970) et même 59 % pour SOLOMON.

Cet état semble correspondre à une période pendant laquelle la circulation coronaire est insuffisante pour assurer l'ensemble des besoins métaboliques du myocarde, mais suffisante pour permettre la survie cellulaire et prévenir une nécrose myocardique constituée. Cette situation peut basculer vers l'infarctus du myocarde ou au contraire se stabiliser et s'améliorer. Elle correspond habituellement à des lésions sténosantes sévères des coronaires, qui risquent de grever à plus ou moins court terme le pronostic vital.

Pourtant, en dépit de l'ancienneté de sa description, et d'une très bonne connaissance des lésions anatomiques causales de l'insuffisance coronarienne, ainsi que de sa pathogénie, cette affection pose encore de nombreux problèmes : le syndrome est habituellement défini par des signes cliniques qui sont en partie subjectifs. L'évolution naturelle immédiate et secondaire de la maladie est encore difficile à préciser, les éléments du pronostic mal connus, les risques des explorations et des interventions chez ces malades fragiles restant importants.

Le but que nous recherchons dans l'étude de cette affection est d'essayer d'en préciser les différents aspects cliniques et biologiques, permettant une définition améliorée, de tenter d'en évaluer les éléments pronostiques à court et à long terme, facilitant l'indication des explorations complémentaires et de la thérapeutique, qu'elle soit médicale ou chirurgicale.

- CHAPITRE I -

MATERIELS ET METHODES, CRITERES DE SELECTION DES DOSSIERS

Une série de 100 malades hospitalisés dans l'unité de soins intensifs du service de cardiologie de la Salpêtrière (Pr. J. FACQUET) est étudiée. Ces patients ont été admis dans le service de janvier 1971 à décembre 1974, donc pendant une période de quatre ans.

Les dossiers retenus dans l'étude, concernent les malades pour lesquels le diagnostic de syndrome de menace a été évoqué sur les critères précis suivants :

- Douleur prolongée durant plus de quinze minutes, déclenchée ou non par l'effort et/ou douleurs répétées de plus en plus fréquentes, réagissant de moins en moins bien à la Trinitrine depuis moins d'un mois.

- Absence de signes cliniques, électriques ou enzymatiques de nécrose myocardique évolutive :

. Cliniques :
  . pas de température rectale prolongée supérieure à 38°,
  . pas d'accélération de la V.S. supérieure à 25 mm à la première heure,
  . pas d'hyperleucocytose supérieure à 10.000 par mm3.

. Electriques :
  . pas d'onde Q de nécrose apparue récemment.

. Enzymatiques :

. pas d'élévation enzymatique précoce supérieure à une fois et demie la normale (valeurs normales : SGOT, 40u; CPK 40 à 50u; LDH, 190u; HBDH, 210u).

. Les dossiers n'ont été retenus que lorsque l'élévation est donc modérée et transitoire (dosage isolé, non confirmé par celui des autres enzymes ni par les dosages ultérieurs).

Tous les malades sont hospitalisés en réanimation pendant au moins 72 heures (la durée du séjour dans le service, atteint au maximum 3 semaines). La surveillance consiste en : un contrôle électrocardiographique continu sur monitoring avec memoire centrale et alarme; une surveillance régulière des paramètres cliniques (auscultation thoracique, pouls, pression artérielle, température, diurèse); la répétition quotidienne ou biquotidienne des électrocardiogrammes et des clichés thoraciques; le contrôle quotidien des données biologiques, en particulier des enzymes cardiaques (SGOT, CPK, LDH, HBDH).

Le traitement est a priori médical, associant : un repos au lit strict pendant toute l'hospitalisation en réanimation; une héparinothérapie discontinue (injection toutes les deux heures) à dose efficace, contrôlée par le temps de HOWELL et une héparinémie quotidienne ; les antalgiques habituels en cas de douleur en testant l'action de la Trinitrine à chacune d'entre elles; des sédatifs à la demande. Plus récemment (1974), nous avons utilisé les β bloquants (Propranolol à la dose habituelle de 40 mg à 80 mg par 24 h.).

La coronarographie n'est pas systématique. Elle n'est réalisée d'emblée que dans les cas où une indication opératoire d'urgence s'impose : persistance des douleurs sous traitement médical sans nécrose secondaire, syndrome de PRINZMETAL.

A la sortie, les patients sont traités systématiquement par les antivitamines K; ils sont suivis pendant un mois en maison de convalescence. Les suites lointaines ont pu être connues pour un certain

nombre d'entre eux, grâce à un questionnaire, adressé au malade et à son médecin traitant, destiné à faire préciser le devenir de la maladie coronarienne, tant au plan fonctionnel que léthal.

Une série de six malades présentant une nécrose myocardique rudimentaire vraisemblable, sans onde Q à l'électrocardiogramme, a également été étudiée dans le but d'essayer de préciser les éléments du diagnostic différentiel entre le syndrome de menace d'infarctus et la nécrose myocardique rudimentaire.

- CHAPITRE II -

DONNEES D'ENSEMBLE

A - LES DIFFERENTS GROUPES

Les malades, une fois sélectionnés, sont répartis en quatre groupes homogènes selon l'histoire de leur maladie coronarienne :

- 1er groupe: patients sans aucun antécédent coronarien, présentant d'emblée des douleurs angineuses prolongées et/ou répétées, amenant l'hospitalisation.

- 2ème groupe: patients coronariens connus depuis une date plus ou moins longue, dont la maladie était plus ou moins stable et chez qui apparaît brutalement une aggravation, angor de décubitus de plus en plus important et fréquent, de moins en moins sensible à la Trinitrine.

- 3ème groupe : chez des patients ayant dans leurs antécédents une ou plusieurs nécroses myocardiques, mais sans douleur précordiale séquellaire, réapparition à distance des épisodes précédents, de douleurs angineuses sévères d'emblée, faisant craindre une récidive d'infarctus.

- 4ème groupe : patients ayant également dans leurs antécédents une nécrose myocardique avec angor résiduel. Celui-ci se modifie et s'aggrave rapidement, les douleurs devenant de plus en plus sévères et répétées.

B - FREQUENCE, REPARTITION SELON L'AGE ET LE SEXE

Les 100 patients hospitalisés dans l'unité de réanimation du service en quatre ans, représentent 6 % des entrants de cette unité et 20 % des malades admis pour épisode coronarien aigu.

Ils se répartissent en 61 hommes et 39 femmes, dont la moyenne d'âge est de 62 ans. Celle-ci est un peu plus basse pour les hommes (60,2 ans avec âges extrêmes de 31 à 80 ans) que pour les femmes dont l'âge moyen est de 64,7 ans, avec âges extrêmes de 50 à 77 ans.

TABLEAU I

Age	Hommes	Femmes
30 - 39 ans	1	
40 - 49 ans	12	
50 - 59 ans	18	1
60 - 69 ans	17	19
70 - 79 ans	12	13
80 - 89 ans	1	

Le tableau 1 montre à quel point la maladie coronarienne se retrouve dans des tranches d'âge beaucoup plus larges pour les hommes que pour les femmes. Celles-ci ne sont habituellement atteintes que dans la période post-ménopausique, alors que la maladie touche les hommes de façon bien plus précoce.

Dans notre série, cette répartition selon les âges est assez comparable aux données de la littérature. On peut pourtant observer que la moyenne générale est nettement plus élevée que celle rapportée habituellement (entre 50 et 60 ans). Ce fait peut être expliqué par la proportion importante de femmes dans ce groupe, patientes dont on sait que l'âge moyen est nettement plus élevé.

Selon les groupes déjà décrits, les patients peuvent être divisés de la façon suivante :

- 29 % dans le 1er groupe (sans antécédent coronarien).
- 36 % dans le 2ème groupe (coronariens sans nécrose), soit 65 % sans antécédents d'infarctus du myocarde.
- 16 % dans le 3ème groupe (nécrose sans séquelle douloureuse).
- 19 % dans le 4ème groupe (nécrose avec angor résiduel), soit 35 % ayant présenté un infarctus du myocarde dans leurs antécédents.

- CHAPITRE III -

ASPECTS HEMODYNAMIQUES

ASPECTS HEMODYNAMIQUES

Avant d'envisager successivement les différents aspects cliniques, électriques, biologiques et évolutifs des syndromes de menace préinfarctus, il nous semble logique de faire le point sur les données hémodynamiques que nous apporte la littérature dans l'insuffisance coronarienne en général et dans le syndrome prémonitoire en particulier.

Les paramètres habituellement considérés sont: le volume d'éjection systolique, le volume ventriculaire gauche de fin de diastole du ventricule gauche et la pression télédiastolique ventriculaire gauche. A ces données classiques, s'est joint plus récemment l'apport de la ventriculographie avec calcul de la fraction d'éjection systolique du ventricule gauche que nous envisagerons plus en détail dans le chapitre traitant des indications opératoires.

Au cours de l'insuffisance coronarienne, se traduisant par un angor d'effort, des études hémodynamiques précises ont été effectuées, essentiellement par les techniques de *"pacing"* (stimulation) auriculaire. La stimulation de l'oreillette droite par une sonde d'entraînement électrosystolique, permet une accélération progressive du coeur. Cette tachycardie provoquée peut déclencher, chez certains coronariens, une douleur angineuse.

Les sujets normaux et les malades ayant une coronaropathie, mais dont aucune douleur n'est provoquée par la stimulation auriculaire, réagissent de la même manière et voient leur pression télédiastolique du ventricule gauche (PTDVG) baisser progressivement (de 8 à 2 mm Hg) lorsque le rythme de stimulation augmente, pour récupérer des valeurs normales à l'arrêt du pacing (PARKER). Au contraire, chez les patients à qui la tachycardie déclenche une douleur angineuse, la PTDVG ne baisse pas, et même a tendance à s'élever chez certains d'entre eux. Tous les sujets de ce dernier groupe ont une augmentation importante de la PTDVG en fin de stimulation, atteignant en moyenne jusqu'à 22 mm Hg. Cette élévation brutale, tardive, est expliquée par l'étude des volumes d'éjection systolique chez les non-angineux. L'augmentation de la fréquence cardiaque s'accompagne d'une baisse du volume d'éjection systolique, qui augmente de nouveau à la fin du pacing. Chez le coronarien angineux, le ventricule gauche est incapable d'augmenter le volume d'éjection systolique à la fin de la stimulation. Il apparaît donc une augmentation du volume ventriculaire gauche télédiastolique et donc de la PTDVG. Des résultats similaires sont retrouvés lorsque des douleurs angineuses sont déclenchées par un cathétérisme (COHEN).

L'ischémie entraîne une défaillance ventriculaire gauche momentanée, avec retour progressif à la normale, à distance de l'arrêt de l'entraînement électrosystolique auriculaire. Il convient de souligner que ces modifications hémodynamiques sont inhibées par l'administration de Trinitrine (PARKER).

Des études du même type ont pu être menées à bien au cours du syndrome pré-infarctus (LINHART). Les mesures sont difficiles à réaliser chez ces malades fragiles et de grandes précautions doivent être prises notamment, un entraînement auriculaire progressif. La stimulation auriculaire dans le syndrome de menace, déclenche toujours la douleur angineuse (LINHART). Avant que celle-ci n'apparaisse, deux fois sur cinq, on observe une augmentation de la PTDVG, qui est constante lorsque la douleur précordiale est présente.

La cause réelle de l'effet inotrope négatif provoqué par l'ischémie, est encore mal connue. L'on évoque une déviation du métabolisme

vers l'élimination des métabolites toxiques libérés par l'ischémie. La production de lactates, dont la conséquence est une acidose, pourrait gêner la contractilité en augmentant la liaison Ca ++ - réticulum sarcoplasmique dans la cellule myocardique, empêchant le couplage excitation-contraction. L'on a également évoqué une baisse de l'influx de calcium, due à l'inhibition de la pompe à sodium dans le coeur ischémique (KATZ). Aucun de ces mécanismes ne prédomine; chacun d'entre eux a vraisemblablement un rôle dont l'importance relative n'est pas encore connue.

- CHAPITRE IV -

ASPECTS PARTICULIERS DU SYNDROME DE MENACE D'INFARCTUS

A - LA DOULEUR

Signe fonctionnel constant, c'est elle qui entraîne l'hospitalisation par son intensité et sa durée. En rapport direct avec l'ischémie, son mécanisme véritable reste encore très discuté. L'on sait seulement que cette ischémie secondaire à la diminution du flux sanguin coronaire, est responsable de la production de polypeptides dits "algogènes", facteur P. Ces substances normalement libérées dans tout effort musculaire et éliminées dans le courant sanguin, s'accumulent au niveau du protoplasme de la cellule myocardique, puis passent dans les espaces extra-cellulaires, entrent au contact des terminaisons nerveuses et déclenchent la douleur. La nature réelle de ce facteur P est inconnue. S'agit-il de kininogène, activateur des kinines plasmatiques, de sérotonine libérée par les plaquettes, d'ATP, de potassium dont l'origine est la lyse des érythrocytes ? Il n'est pas douteux que de nombreuses substances peuvent déclencher des douleurs lorsqu'elles parviennent au contact des terminaisons nerveuses.

Plusieurs points doivent cependant être soulignés. L'intensité des douleurs n'est pas obligatoirement en rapport avec l'étendue de la zone ischémique : une petite ischémie localisée peut entraîner une grande douleur. La nécrose myocardique ne donne pas de douleur beaucoup plus importante, bien que la quantité de substances algogènes libérées soit, dans cette circonstance, massive. (GORLIN). Lorsque survient une nécrose myocardique, la douleur cesse quand les terminaisons nerveuses de la région ischémique sont détruites par la nécrose tissulaire.

Les descriptions classiques de la douleur dans le syndrome de menace (VAKIL) montrent que celle-ci, par son intensité et sa durée, est intermédiaire entre l'angor banal, qu'il soit d'effort ou de décubitus, et la nécrose myocardique. Ceci reste vrai dans la grande majorité des cas. La douleur permet - nous l'avons vu - de répartir les syndromes de menace selon quatre groupes, en fonction des antécédents coronariens. Reprenons rapidement ses caractères dans chacun d'eux :

- Dans les groupes I et III (patients ne souffrant pas auparavant), on évoquera un syndrome de menace devant l'apparition ou la réapparition, pendant une période variable (plusieurs jours à plusieurs semaines, moins d'un mois), de douleurs, la plupart du temps quotidiennes, pouvant se répéter à plusieurs reprises dans la même journée. Elles peuvent survenir parfois à l'effort, mais apparaissent le plus souvent au repos. Cet angor ne cède pas à l'arrêt de l'effort, ne réagit pas bien à la Trinitrine et il se prolonge pendant une durée le plus souvent supérieure à quinze minutes, pouvant atteindre plusieurs heures en l'absence d'antalgiques majeurs.

- Dans les groupes II et IV, l'angineux qui connaît ses manifestations fonctionnelles habituelles, avec lesquelles il vit en plus ou moins bons termes, s'inquiète de les voir se modifier, devenir de plus en plus fréquentes et de moins en moins sensibles au traitement.

La douleur angineuse du syndrome prémonitoire se différencie de celle de l'infarctus du myocarde par son caractère récurrent : douleur prolongée - accalmie brève - réapparition de la douleur - nouvelle accalmie - nouvelle douleur... Cette association très pénible, suscite dans un délai plus ou moins rapide, habituellement de quelques jours (48 heures en moyenne), la consultation d'un cardiologue et de plus en plus souvent l'hospitalisation dans un service spécialisé.

Le siège, les irradiations, le type de la douleur, par contre, ne se distinguent en rien d'un angor banal. Les signes fonctionnels associés à la précordialgie passent nettement au second plan. Il est nécessaire pourtant, de souligner la fréquence de palpitations sans relation avec un trouble du rythme, de troubles digestifs à type de flatulence,

de nausées et surtout d'une très grande asthénie. Celle-ci, souvent au premier plan, a pour conséquence un arrêt de toute activité physique importante, d'ailleurs redoutée car pouvant être la cause déclenchante d'un nouvel épisode douloureux.

B - LES SIGNES GENERAUX

Malgré l'exclusion de malades présentant des signes inflammatoires évocateurs de nécrose myocardique, un certain nombre de patients présentent quelques anomalies.

1 - La fièvre. La température est considérée comme anormalement élevée lorsqu'elle est supérieure à 37,5°. Une fébricule pouvant atteindre 38° est relevée dans un certain nombre de cas : 28 % de l'ensemble des patients. La fièvre est un peu plus fréquente lorsque le sujet a un infarctus dans ses antécédents (groupe III : 31,2 %, groupe IV : 31,5 %). Elle est plus rare dans le groupe I (24 %).

2 - L'hyperleucocytose. Reconnue élevée entre 7.500 et 10.000 globules blancs/mm^3, elle n'est retrouvée que dans trois cas sur 100, uniquement dans les groupes I et II.

3 - L'augmentation de la vitesse de sédimentation. Supérieure à 10 mm inférieure à 25 mm à la première heure, elle n'est élevée que dans 4 % des cas. Elle est absente dans le groupe III.

Parallèlement, on a recherché des signes évocateurs de défaillance cardiaque, en particulier :

4 - La baisse de la pression artérielle. Elle est considérée comme significative lorsque, dans les 48 premières heures, on constate une diminution d'au moins 20 mm Hg sur la systolique, par rapport aux chiffres antérieurs, en ne tenant pas compte des cas où l'évolution secondaire se fait vers la nécrose. Elle n'est retrouvée que dans 6 % des cas, avec une

nette prédominance dans le groupe III (12,5 %). La moyenne d'âge des patients présentant cette hypotension artérielle est nettement plus élevée que la moyenne générale : 72,6 ans.

Beaucoup plus souvent en fait, une augmentation des chiffres tensionnels a été notée. La fréquence n'en a pas été calculée. L'élévation de la pression artérielle au cours ou au décours immédiat des douleurs angineuses est bien connue des médecins qui s'occupent d'une unité de soins intensifs de cardiologie.

5 - Les signes patents de défaillance congestive. Galop, râles crépitants, foie cardiaque, reflux hépato-jugulaire sont rares dans les 48 premières heures de l'hospitalisation : 3 % des cas. On les retrouve dans chacun des groupes, sauf dans le groupe III. Il s'agit toujours d'une poussée d'insuffisance ventriculaire gauche clinique, contemporaine de la douleur, réversible spontanément à la résolution de celle-ci.

Il n'y a aucune corrélation possible entre les patients présentant une baisse de la pression artérielle et ceux chez qui l'on découvre à l'examen des signes d'insuffisance ventriculaire gauche.

L'absence remarquable des signes cliniques de défaillance cardiaque rejoint tout à fait les données de la littérature. Il existe une opposition très nette entre l'intensité, la fréquence, la gravité des douleurs angineuses et la négativité de l'examen clinique.

La fréquence plus grande d'une augmentation de la pression artérielle au cours de la douleur est également habituellement rapportée, modification toujours transitoire disparaissant plus ou moins rapidement après la fin de la douleur.

C - LES SIGNES ELECTROCARDIOGRAPHIQUES

L'électrocardiogramme est d'une importance essentielle. C'est lui qui permet d'affirmer l'absence de nécrose transmurale. Une onde Q de nécrose récente était, nous l'avons dit, un critère d'exclusion dans le choix des dossiers à retenir.

L'étude des modifications électriques est faite sur deux groupes bien distincts. Nous envisagerons dans un premier temps les patients qui n'ont pas eu jusqu'alors de nécrose myocardique; nous étudierons ensuite ceux qui présentent dans leurs antécédents un ou plusieurs infarctus du myocarde.

1 - Le premier lot de malades comprend les groupes I et II : 65 % des patients. Dans ces dossiers, nous étudions avec précision le type et le siège des anomalies découvertes à l'examen du tracé électrique.

Un électrocardiogramme normal est noté chez 6 patients : 9,25 % ; les deux groupes diffèrent peu en cela : 7 % dans le groupe I, 11 % dans le groupe II.

Les données de la littérature sur la proportion de tracés électriques normaux sont assez discordantes. Le pourcentage que nous donnons se trouve être un moyen terme entre les chiffres bas (2 % pour MAURICE) et la proportion élevée de BEAMISH (17 %).

Les électrocardiogrammes sont donc la plupart du temps modifiés (90,75 %). Ces altérations pathologiques se font, comme il est habituellement rapporté aux dépens du segment ST et de l'onde T, (ainsi que le montre le tableau II).

TABLEAU II

	I	II	I + II
ECG normal	7 %	11 %	9,25 %
Ischémie-lésion sous-endocardique	14 %	42 %	29,25 %
Ischémie sous-épicardique ...	62 %	30,5 % (39 %)	44,5 % (49,25 %)
Ischémie-lésion sous-épicardique de type Prinzmetal ..	17 %	16 %	16 %
Formes compliquées de troubles de l'excitabilité ventriculaire	10,3 %	11 %	10,75 %
Formes compliquées de troubles de conduction auriculo-ventriculaire	3,5 %	0	1,5 %

L'anomalie la plus fréquemment rencontrée est une ischémie sous-épicardique, présente chez 44,5 % des malades (49,25 % si l'on considère également les éventualités où l'ischémie est associée à d'autres modifications électriques). Cette image existe surtout dans le groupe I (62 %). Dans le groupe II, le pourcentage est plus faible (39 %), même en tenant compte des associations électriques.

La lésion sous-endocardique est découverte dans 29,25 % des cas, essentiellement dans le groupe II (42 %), où elle est souvent

associée (3 fois sur 15) à une ischémie sous-épicardique déjà relevée. Nous ne la retrouvons que chez 14 % des patients du groupe I.

Par ailleurs, l'existence d'un syndrome de PRINZMETAL n'est pas rare, puisqu'on le retrouve dans 16 % des cas, régulièrement réparti dans les groupes I et II, ce qui est inattendu (17 et 16 %). L'association à des troubles de l'excitabilité ventriculaire y est fréquente (environ 50 % dans les deux groupes). Ce type d'anomalie électrique représente un problème bien à part, tant en ce qui concerne les problèmes pronostiques que pour les indications thérapeutiques.

Il est nécessaire enfin de souligner la rareté des troubles de conduction auriculo-ventriculaire chez ces patients (1/65, soit : 1,5 %).

2 - Le deuxième lot de malades (ceux ayant des antécédents d'infarctus) est plus difficile à étudier. Nous avons simplement relevé la modification ou l'absence de modification de l'électrocardiogramme par rapport aux tracés antérieurs, qui sont souvent en possession des patients. Le tableau III rend compte de ces éléments.

TABLEAU III

	III	IV	III + IV
Tracé non modifié	12,5 %	16 %	16,25 %
Troubles de la repolarisation :	75 %	73,5 %	74,25 %
Troubles de conduction récents :	12,5 %	10,5 %	11,5 %
Apparition de troubles de l'excitabilité ventriculaire ...	0 %	0 %	0 %

La fréquence des tracés non modifiés semble plus grande que celle des E. C. G. normaux dans le groupe précédant : 14,25 % contre 9,25 %.

La proportion entre les deux groupes de patients ayant eu un infarctus n'est pas significativement différente (groupe III : 12,5 %, groupe IV : 16 %), compte tenu du faible nombre de cas.

Les tracés sont donc modifiés dans 74,25 % des cas (groupe III : 75 % ; groupe II : 73,25 %). Nous n'avons pas cherché à étudier plus à fond le type des anomalies rencontrées, compte tenu des séquelles électriques, gênant souvent une interprétation très fine.

Une particularité doit malgré tout, être relevée : c'est l'absence totale de troubles de l'excitabilité ventriculaire, et par contre la relative fréquence des troubles de conduction auriculo-ventriculaire (11,5 %). La survenue d'une nouvelle ischémie sur un myocarde présentant déjà des cicatrices, explique tout à fait leur existence. Elle a nécessité à deux reprises la mise en place d'un entraînement électrosystolique définitif.

3 - Localisation des modifications électriques. Il nous a semblé intéressant d'étudier le siège des modifications électriques rencontrées dans le syndrome de menace. L'ensemble des résultats est résumé dans le tableau suivant.

TABLEAU IV

	I	II	III	IV	TOTAL
E. C. G. normal	7 %	11 %	14,5 %	16 %	11 %
Antéro-septal	31 %	17 %	7 %	21 %	20 %
Antérieur étendu	24 %	30 %	20 %	21 %	25 %
Antéro-latéral	20,5 % (27,5 %)	36 %	33,5 %	26 %	29 %
Postérieur	10,5 % (21 %)	3 %	13,5 %	16 %	10 %
Diffus	7 %	3 %	13,5 %	0	5 %
Même siège que la nécrose précédente ...			19,5 %		

De ces données, on peut retenir principalement :

- La fréquence très importante des localisations antéro-septales dans le groupe I (31 %), par rapport au groupe III (7 %).

- L'atteinte habituelle des régions antéro-latérales et antérieures étendues.

- La relative rareté des localisations postérieures (10 %), malgré tout moins exceptionnelles dans les groupes III et IV.

- Pour ce qui concerne le caractère diffus ou les récidives dans le même territoire, d'une nécrose ancienne, les chiffres sont sujets à caution et ne doivent pas être retenus.

- Des associations de localisations sont fréquentes dans le cas du groupe I :

  . Nous avons chiffré l'atteinte antéro-latérale à 20,5 %; cette proportion remonte à 27,5 % si l'on tient compte de l'association, dans deux cas, à une localisation antéro-septale.

  . De même, la localisation postérieure (10,5 %) peut atteindre 21 % si l'on tient compte de l'association, à une atteinte antéro-septale (3,5 %) et à une atteinte antéro-latérale (7 % des cas).

- Au plan anatomique, ces localisations électriques semblent montrer le siège préférentiel des lésions sur la coronaire gauche, dans son tronc, ou sur ses branches de division, interventriculaire antérieure et circonflexe.

On ne retrouve pas, dans la littérature, d'études portant sur les localisations électriques du syndrome de menace. On insiste habituellement davantage sur le type d'anomalie retrouvée que sur son siège (SHORT) et l'on étudie principalement la valeur pronostique de l'E.C.G., que nous préciserons ultérieurement.

L'observation de tracés électriques répétés au moins quotidiennement pendant les premiers quinze jours, permet également d'apprécier l'évolutivité des lésions. En particulier, son intérêt consiste essentiellement à affirmer l'absence de nécrose myocardique transmurale d'apparition retardée.

Les modifications que nous venons de décrire sont directement secondaires à l'ischémie myocardique. Elles sont tout à fait superposables à celles retrouvées lors d'une douleur angineuse banale ou lors d'une épreuve d'effort. Il existe une relation étroite entre les variations de la pression télédiastolique du ventricule gauche et la dépression du segment ST. Aucun sujet normal ne présente, à l'effort, de modification du segment ST. Les coronariens qui font une douleur au cours de l'épreuve d'effort, ont tous par contre, une dépression du segment ST supérieure à 2,6 mm. Celle-ci se limite à 1,5 mm chez les coronariens pour lesquels l'effort contrôlé ne déclenche pas de douleur.

Lorsque l'effort musculaire provoque une douleur, on a pu mettre en évidence une augmentation du taux des lactates dans le sinus coronaire. Cette production de lactates est la conséquence de l'ischémie myocardique, qui entraîne un défaut relatif à leur extraction par le myocarde. On a pu démontrer la relation entre le taux d'extraction des lactates et les modifications de la pression télédiastolique du ventricule gauche. La dépression du segment ST à l'électrocardiogramme peut donc être considérée comme un reflet indirect certain de l'état ischémique du myocarde (PARKER).

D - LES ENZYMES SERIQUES

L'utilisation du dosage des enzymes sériques pour affirmer l'existence d'une nécrose myocardique n'est pas une méthode ancienne, puisque proposée en 1955 par LA DUE. L'étude des transaminases sériques n'est utilisée de façon courante que depuis 1957 (WROBLEWSKI).

Auparavant, seuls étaient recherchés et mesurés les stigmates d'une inflammation, tels le fibrinogène, la C réactive protéine, la vitesse de sédimentation (LOSNER). En association à celle des transaminases oxalo-acétiques, on a bientôt proposé l'utilisation du dosage de la lactico-déshydrogénase, celle de la créatine phosphokinase (DREYFUS, 1960), puis de l'hydroxybutyryl déshydrogénase.

Dès le début, s'est posé le problème de la spécificité de ces différentes enzymes, les causes d'erreur pouvant être très importantes. Elles doivent nous rendre réticents devant l'existence d'élévations enzymatiques importantes et persistantes. La caractéristique majeure de l'élévation enzymatique dans la nécrose myocardique est sa fugacité.

Nous rappellerons ici les délais classiques (NISSEN) :

- CPK ..... : pic maximum de la 12ème à la 24ème heure.

- SGOT ..... : pic le 2ème jour.

- HBDH et LDH .. : pic les 3ème et 4ème jours ; ces deux dernières enzymes offrent l'intérêt de rester élevées plusieurs jours, permettant éventuellement d'affirmer une nécrore récente lorsque le malade n'est pas hospitalisé dès l'apparition de la douleur. Les dosages restent élevés parfois jusqu'à une semaine.

Dans le syndrome de menace pré-infarctus, ces enzymes sériques doivent classiquement rester normales. Pourtant, lorsque l'on revoit les séries des auteurs classiques ayant beaucoup travaillé sur le sujet, on s'aperçoit que les critères sont bien moins sévères. La détermination du taux d'enzymes étant récente, la plupart des textes classiques (MOUNSEY, WOOD...), n'utilisent donc pas les dosages enzymatiques. Mais, même dans les travaux plus actuels, les chiffres précis sont rares. Les études portant sur les syndromes de menace sont présentement surtout le fait de chirurgiens. Dans leurs indications, le dosage enzymatique peut ne pas être mentionné (FAVALORO, 1972; FLEMMA, 1972; SEGAL, 1972), ou bien les termes employés sont vagues, imprécis et dénotent des divergences dans l'interprétation. Ainsi peut-on rencontrer les termes : *"Enzymes habituellement normales" ("customarly")* pour SCANLON (1973), *"Enzymes non élevées à un niveau de nécrose myocardique"*, selon MILLER (1973), ou bien encore : *"Une petite élévation enzymatique peut être présente"* (FAVALORO, 1971), et aussi : *"Elévation enzymatique transitoire"* (LAMBERT, 1971). De fait, il semble bien que la plupart des auteurs n'excluent pas les patients avec élévation enzymatique modérée. VAKIL en note 19 sur 52 en 1961. HILL 4 sur 8 en pré-opératoire, VOGEL

2 sur 24. Le niveau des valeurs enzymatiques anormales est rarement précisé; aussi les critères sont-ils actuellement très flous.

Dans notre série, nous avons éliminé tous les patients ayant, lors d'un dosage, une élévation enzymatique supérieure ou égale à une fois et demie la normale. Par exemple, les transaminases sériques étant considérées comme normales jusqu'à 40 UI, nous avons rejeté tous les dossiers où le dosage enzymatique des SGOT était, une fois ou plus, supérieur ou égal à 60 UI. Les SGOT et les CPK ont été déterminées pour chaque malade tous les jours, pendant les trois premiers jours de l'hospitalisation. Les LDH et la HBDH ont été moins souvent dosées : environ dans 70 % des cas.

Les valeurs dites *"anormales"* retenues vont donc de la limite supérieure de la normale du laboratoire à une fois et demie la normale. Les chiffres pathologiques sont, à notre avis, d'une fréquence non négligeable, puisque nous retrouvons dans 29 % des cas des SGOT élevées. Ce chiffre est corroboré par une élévation des CPK dans 20 % des cas.

Ces résultats ne sont pas homogènes dans chacun des groupes, car nous retrouvons dans le groupe I, une élévation de SGOT dans 41 % des cas, contre seulement 13,8 % dans le groupe II.

Le pourcentage de valeurs élevées dans les autres groupes (37,5 % et 31 %) est voisin. Il semble donc que l'existence d'un angor ancien favorise, dans une certaine mesure, la protection de la cellule myocardique vis-à-vis de lésions ischémiques définitives. Les cellules myocardiques supporteraient mieux l'anoxie. Malheureusement le pourcentage de dosages anormaux de CPK n'est pas significativement inférieur dans le groupe II, ainsi que le montre le tableau ci-après.

TABLEAU V

	I	II	III	IV	TOTAL
SGOT	41,3 %	13,8 %	37,5 %	31,5 %	29 %
CPK	24,1 %	19,5 %	18,75 %	15,7 %	20 %
LDH	9,7 %	19,7 %	17,8 %	22,4 %	17 %
HBDH	14,3 %	15,8 %	17,8 %	22,4 %	17 %

Ce tableau fait également apparaître une grande homogénéité entre les résultats des LDH et ceux des HBDH. Ceci n'est pas pour nous étonner, compte tenu de leur parenté biologique.

E - LES COURBES D'ENZYMES

La mauvaise précision des données de la littérature nous a fait proposer la réalisation de dosages enzymatiques répétés, permettant de tracer une courbe des différentes valeurs retrouvées, en fonction du temps.

Nous avons choisi la créatine phosphokinase, en raison de sa fiabilité et des risques d'erreur moins importants en comparaison des autres enzymes utilisables. Ce dosage apparaît d'abord comme plus

spécifique. Il n'y a pas d'élévation, ni dans les affections hépatiques, ni dans l'infarctus pulmonaire. La mesure n'est pas perturbée par l'hémolyse (DREYFUS). On sait malgré tout que certaines conditions de prélèvement (dosage sur un membre ischémié par un garrot trop longtemps laissé en place, dosage après une injection intra-musculaire) et quelques affections (myopathies, coliques néphrétiques, coliques de plomb du saturnisme) peuvent entraîner de fausses positivités et rendre l'examen difficile à interpréter (NIVET).

Le dosage de cet enzyme qui catalyse le transfert réversible d'un groupement phosphaté hautement énergétique de l'ATP à la créatine, nous apparaît comme le plus utilisable dans une situation aiguë, par son activité anormale précoce. Son élévation précède toutes les autres enzymes de huit heures; toutes les mesures sont positives 24 à 36 heures après le début de la nécrose.

Nous avons, dès l'arrivée du patient dans le service, fait le premier prélèvement, qui a été répété régulièrement toutes les six heures. L'étude des CPK a été couplée avec celle des SGOT et des LDH, également mesurées chez les mêmes malades, mais seulement toutes les 12 ou 24 heures.

Ce protocole a pu être réalisé chez quinze malades présentant un syndrome de menace. Les résultats en sont difficilement interprétables au plan statistique; aussi nous bornerons-nous à étudier quelques observations illustrées par des courbes de dosages enzymatiques.

OBSERVATION N° 1 *(Madame E.C.)*

Cette malade de 56 ans est gênée par un angor d'effort depuis 4 ans : douleurs épisodiques, survenant une fois par semaine, cédant spontanément à l'arrêt de l'effort, en cinq à six minutes. Il s'associe à une insuffisance ventriculaire gauche modérée entraînant une dyspnée d'effort à deux étages. Elle présente en janvier 1973 (un an avant l'hospitalisation actuelle) une première poussée douloureuse nécessitant une hospitalisation à Bichat, où l'on parle de syndrome pré-infarctus. Une

première coronarographie est alors pratiquée : elle ne montre que des lésions modérées, diffuses, non justiciables d'un acte opératoire.

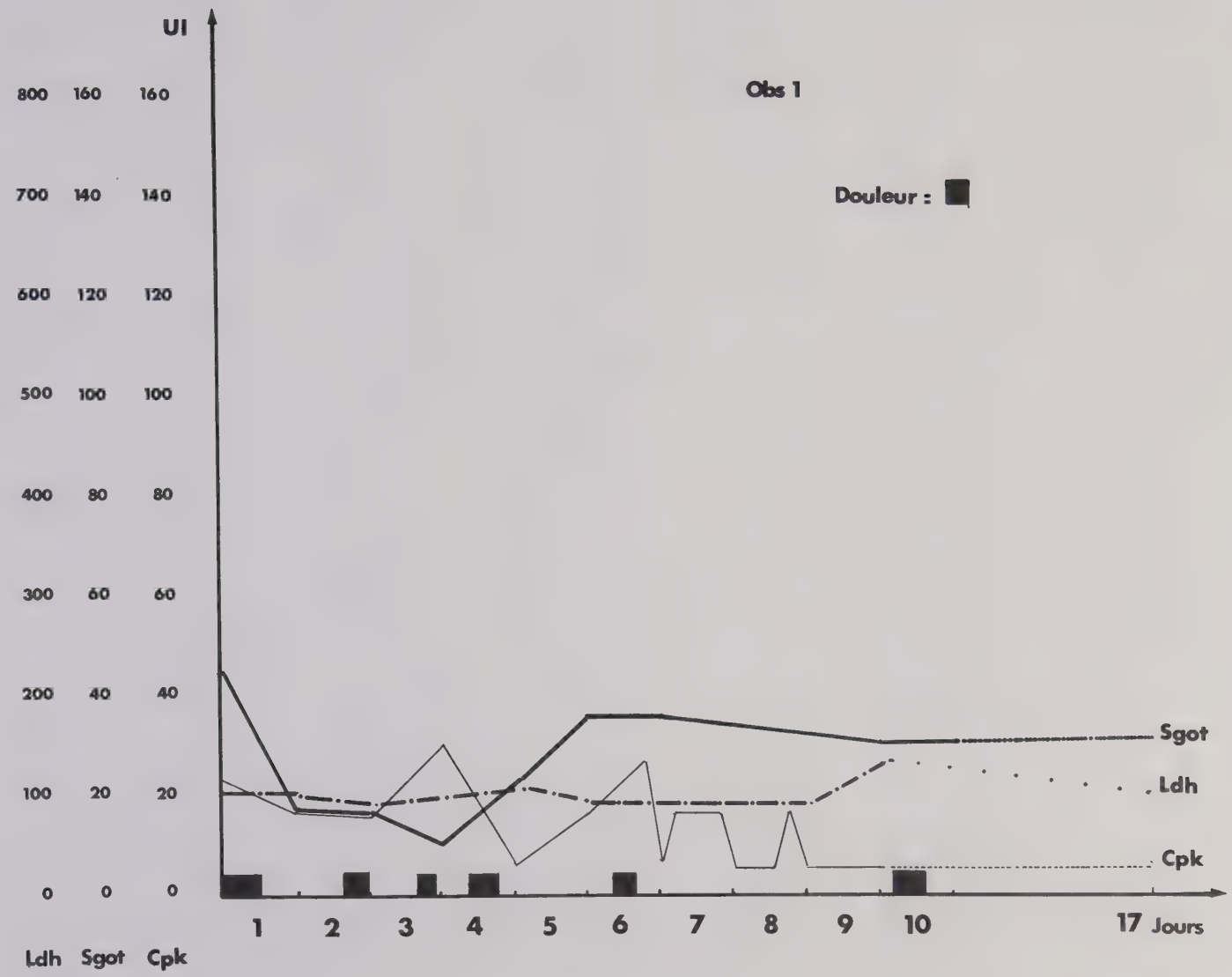
Depuis cette date, les douleurs angineuses persistent, beaucoup plus fréquentes (une fois tous les deux jours), survenant aussi bien à l'effort qu'au repos, réveillant parfois la patiente la nuit mais cédant habituellement assez rapidement à la Trinitrine. Cette gêne fonctionnelle importante persiste malgré un traitement de fond de la maladie coronarienne qui associe : maléate de perhexiline (Pexid), dipyridamol (Persantine) et tétranitrate de pentaérythrityle (Péritrate). Aucun traitement anticoagulant par les antivitamines K n'est suivi.

L'hospitalisation dans le service (novembre 1974) est motivée par l'apparition, depuis une quinzaine de jours, de douleurs extrêmement intenses, prolongées (durant une heure et demie), répétées (cinq à six fois par jour), rebelles à la Trinitrine, cédant seulement à une injection de carbocromène (Intensain) intraveineuse. Deux crises ont été particulièrement violentes, très brutales, constrictives, survenant lors d'un effort s'accompagnant d'une sensation d'étourdissements, d'une chute sans perte de conscience.

L'interrogatoire fait apparaître dans les antécédents de la malade, une histoire coronarienne familiale : le père est décédé angineux à 70 ans, un frère est mort à 51 ans des suites d'un infarctus du myocarde. La patiente raconte, pour elle-même, essentiellement une longue histoire veineuse de phlébo-thromboses répétées, lors de chaque épisode obstétrical, ou chirurgical, avec vraisemblablement deux embolies pulmonaires. Comme facteur de risque, l'on ne retient qu'une hypercholestérolémie notable (3,50 g/l).

A l'entrée dans le service, mises à part les séquelles des nombreux épisodes veineux, et une baisse modérée de la pression artérielle par rapport aux chiffres antérieurs, l'examen est négatif.

L'électrocardiogramme de base est normal à l'entrée. Il n'y a pas de séquelle de nécrose, aucun trouble de la repolarisation. Un traitement associant Héparine (210 mg par 24 heures), Pexid (un comprimé et


UI
Obs 1
Douleur :
800 160 160
700 140 140
600 120 120
500 100 100
400 80 80
300 60 60
200 40 40
100 20 20
0 0 0
Ldh Sgot Cpk
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
17 Jours
Sgot
Ldh
Cpk

demi) et Avlocardyl (trois fois un demi-comprimé), est prescrit. Malgré cette thérapeutique, les crises douloureuses persistent, quotidiennes, pendant les quatre premiers jours. Le propranolal doit être arrêté le 6ème jour, en raison de l'apparition d'une bradycardie sinusale, inférieure à 50 par minute, malgré les doses modestes.

Pendant les douleurs, l'ECG se modifie. Il apparaît une lésion sous-endocardique modérée, siègeant dans la région postéro-latérale, contemporaine de la crise et disparaissant totalement au décours de celle-ci. Ainsi, le tracé électrique ne peut être différencié de celui d'un angor banal, les images étant très transitoires.

Au plan enzymatique, il n'y a aucune augmentation de l'activité des CPK, des SGOT, ni des LDH *(figure n° 1)*. Les valeurs les plus élevées retrouvées, sont : 35 UI pour les SGOT, 27 UI pour les CPK et 125 UI pour les LDH.

Compte tenu de la persistance des douleurs précordiales, malgré un traitement médical bien conduit, il est décidé de refaire une coronarographie : la coronaire droite est petite, très réduite, ne donnant pas le trépied habituel. La coronaire gauche est dominante, la circonflexe irrigue la partie postérieure du coeur. Il n'y a pas, dans la région proximale du tronc gauche ou de l'interventriculaire antérieure, de sténose importante nécessitant la réalisation d'un pontage aorto-coronaire. Le réseau distal est irrégulier et grêle dans son ensemble. La ventriculographie montre un petit ventricule gauche se contractant normalement sans fuite mitrale. Il n'y a pas d'évolutivité importante par rapport aux précédents clichés.

Cette observation est typique du groupe II : il n'existe de modifications électriques que lors de la douleur, le dosage enzymatique reste rigoureusement normal. Le point particulier du dossier est l'absence de lésions artérielles proximales expliquant le syndrome prémonitoire.

OBSERVATION N° 2 (Madame M.L.)

Dans les antécédents de cette malade de 66 ans, on retrouve essentiellement, en juillet 1973, une nécrose myocardique latérale, amenant une admission à l'hôpital Saint-Joseph. Cet épisode avait été précédé d'un angor d'apparition récente (deux mois). L'évolution immédiate est favorable sous Héparine et Pexid, mais depuis l'infarctus, persiste un angor résiduel, gênant fortement l'activité de la patiente, habituellement bien calmé par la Trinitrine. Ce dossier doit donc être classé dans le groupe IV.

Depuis octobre 1974, les douleurs précordiales deviennent plus fréquentes, survenant pour un effort minime (habillement, toilette) ou au repos. Trois jours avant l'hospitalisation actuelle (novembre 1974), la patiente ressent sept à huit crises douloureuses survenant au repos malgré la mise en service d'un traitement par l'alprénolol (Aptine).

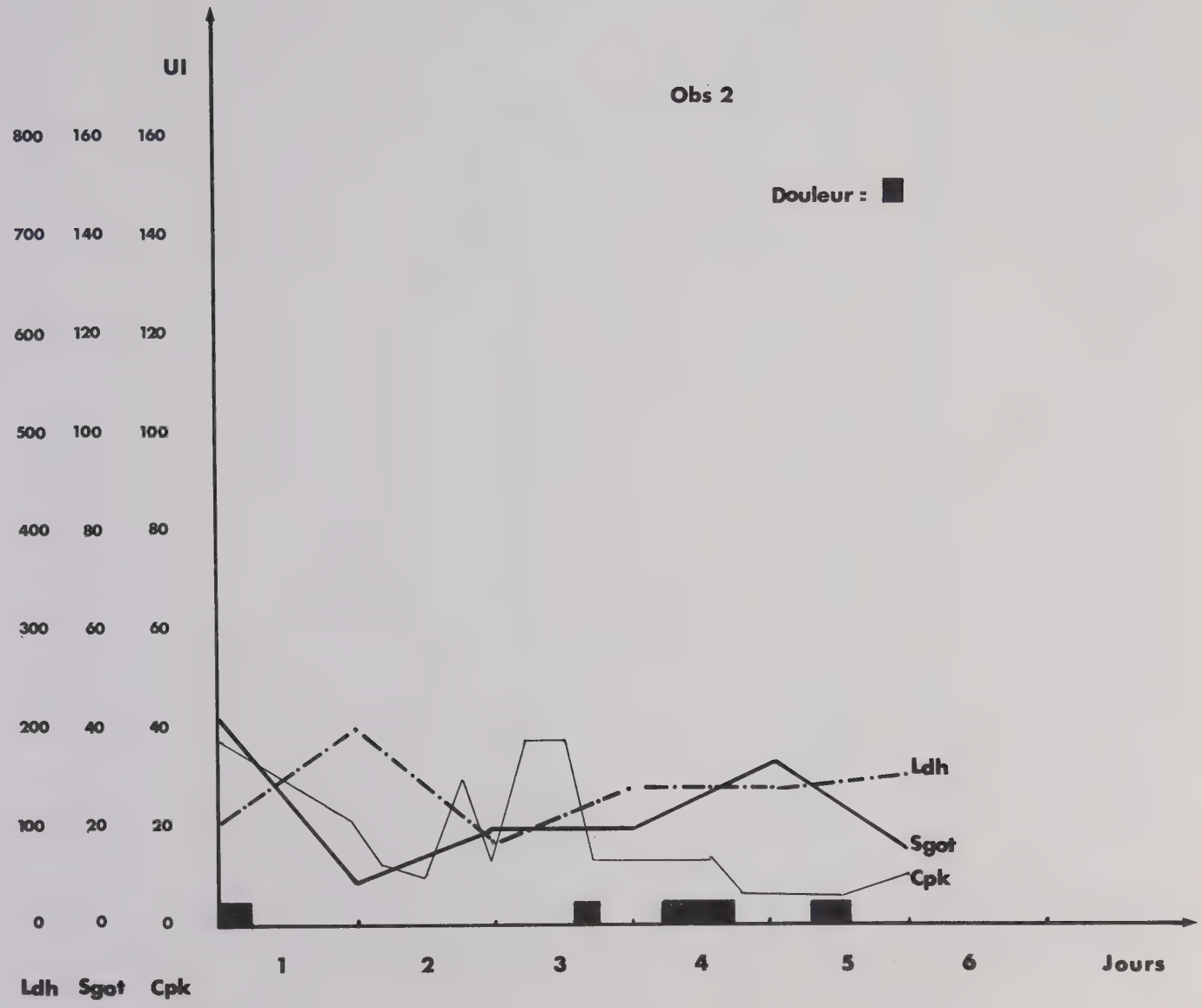
A l'entrée dans le service, l'examen clinique est négatif, la pression artérielle n'est pas abaissée (13-8), il n'y a pas de signes d'insuffisance cardiaque. La douleur précordiale persiste.

L'électrocardiogramme fait à l'entrée est dans les limites de la normale. Il existe une micro-onde Q en D1 et aVL, cicatrice vraisemblable de la nécrose latérale.

Le traitement associe héparine (240 mg par 24 heures) et propranolol (80 mg). L'évolution est marquée par la persistance de douleurs de décubitus, malgré le repos et la thérapeutique. Elles sont en général brèves, cédant sous Trinitrine et surviennent environ une fois par jour.

Le traitement par les β bloquants, entrepris au troisième jour, semble améliorer très nettement l'état clinique de la patiente, puisque les douleurs angineuses disparaissent totalement.

Les dosages enzymatiques pratiqués régulièrement pendant une période d'une semaine, ne montrent aucune élévation enzymatique *(figure n° 2)*. C'est pourquoi il est décidé de faire une coronarographie. Elle


UI
Obs 2
Douleur :
800 160 160
700 140 140
600 120 120
500 100 100
400 80 80
300 60 60
200 40 40
100 20 20
0 0 0
Ldh
Sgot
Cpk
1 2 3 4 5 6 Jours
Ldh Sgot Cpk

est réalisée au 15ème jour et se déroule sans incident. Elle montre des lésions diffuses non pontables; à noter surtout l'existence d'une plaque d'athérome importante sur l'interventriculaire antérieure, après le départ de la première diagonale. La circonflexe est sténosée à 50 % dans sa première portion. La coronaire droite est de bon calibre, sans sténose.

Compte tenu de l'âge de la malade et du mauvais lit d'aval, il est décidé de ne pas faire de pontage aorto-coronarien.

L'évolution dans le service est favorable, puisque les douleurs disparaissent et la patiente sort à la 3ème semaine, reprenant une activité physique correcte. Le recul est trop court pour juger de l'évolution à plus long terme.

*

Il convient d'admettre que nous attendions beaucoup de l'étude de ces courbes d'enzymes et que nous avons été en partie déçus. Nous espérions que ces dosages répétés allaient nous permettre de différencier, sans difficulté, les patients présentant une nécrose rudimentaire, de l'ensemble des malades se plaignant de douleurs angineuses répétées et prolongées n'ayant ni signes généraux, ni onde Q de nécrose à l'électrocardiogramme. Si dans un nombre certain de cas comme ceux de Madame C. et de Madame L., l'étude des courbes enzymatiques a montré l'absence totale d'élévation des dosages et a permis de réfuter le diagnostic de nécrose avec certitude, dans plusieurs dossiers par contre, la réalisation des graphiques n'a pas permis de trancher avec une totale certitude.

Cette étude a surtout montré la difficulté très importante du problème, la fréquence notable d'élévations transitoires isolées, dissociées d'une enzyme à l'autre, dispersées dans le temps, non liées avec les douleurs.

La critique de la méthodologie permet d'éliminer quelques erreurs flagrantes. Les valeurs parfois aberrantes données par certains dosages doivent faire critiquer au préalable la technique des prélèvements. Certains d'entre ceux-ci ont été réalisés sur des patients difficiles à piquer, après pose trop prolongée d'un garrot, faussant ainsi très vraisemblablement le dosage en raison du risque que l'on connaît, d'élévation enzymatique par ischémie musculaire périphérique. Au contraire, les résultats normaux d'autres dosages, portant essentiellement sur les prélèvements effectués la nuit, doivent faire craindre un retard dans la réalisation effective de la mesure. On sait que, surtout pour les CPK, on assiste à une inactivation rapide si le prélèvement sanguin n'est pas analysé tout de suite.

Ces éléments nous amènent à quelques réflexions sur le syndrome de menace. Jusqu'à la pratique régulière des dosages enzymatiques, le diagnostic différentiel avec une nécrose limitée reposait dans le cas de nécrose et en l'absence d'apparition plus ou moins retardée d'une onde Q, sur l'existence d'une fièvre, d'une hyperleucocytose d'une C réactive protéine positive et d'une accélération de la vitesse de sédimentation. La distinction était difficile. Depuis, l'utilisation courante de la recherche d'une élévation enzymatique a facilité ces problèmes diagnostiques dans une large mesure. Pourtant elle ne les a pas totalement résolus.

Nous avons constaté qu'il existe dans un certain nombre de cas (retrouvés dans toute la littérature bien que souvent non soulignés), une élévation modérée et transitoire des enzymes sériques. Doit-on considérer ces patients comme ayant fait une nécrose myocardique ? Doit-on prendre en compte, même en l'absence de valeurs anormales, une augmentation relative des enzymes d'un dosage à l'autre ? Sur ce dernier point, il convient de trancher rapidement. La lumière est donnée par l'étude de la méthodologie : les méthodes habituelles de dosage des enzymes sériques se font par spectrométrie, et il est évident que pour des valeurs basses, la précision relative de la technique est nettement moins bonne.

Revenons maintenant aux sujets ayant une *"élévation modérée et transitoire des enzymes sériques"*. On sait que l'exercice physique peut entraîner une élévation enzymatique de 50 à 400 %, après un match de rugby par exemple (VEJJAJIVA) et que même après une épreuve d'effort banale, du type Masters, les CPK et les LDH augmentent, bien que ne dépassant pas ou peu les valeurs normales (LEVY). Ces variations sont indépendantes de la positivité ou de la négativité de l'épreuve d'effort, ne sont dues qu'à l'effort musculaire et doivent donc être considérées comme des causes d'erreur.

Certaines observations révèlent que le taux d'enzymes s'élève dans le syndrome pré-infarctus de façon très fréquente à partir du 4ème jour (RESNIK). L'explication de ce phénomène semble résider dans le fait que l'ischémie prolongée de certaines cellules peut entraîner des lésions irréversibles, qui mènent à la nécrose cellulaire à plus ou moins court terme.

La distinction entre une nécrose myocardique vraie, organisée dans un territoire précis, et des nécroses paucicellulaires avec dissémination à la fois ponctuelle et limitée, secondaires à l'ischémie locale, est très difficile voire impossible à faire, en l'absence de moyens d'investigations précis, permettant un bilan au niveau cellulaire même. Cet examen, qui donnerait une valeur fonctionnelle relative à chaque région du myocarde, n'existe pas dans la pratique courante. On conçoit pourtant qu'une méthode scintigraphique fine puisse faciliter cette différenciation en faisant apparaître : dans le premier cas, un foyer net d'hypofixation précis et limité; dans la seconde éventualité, une diminution diffuse de la fixation dans un territoire plus ou moins étendu.

- CHAPITRE V -

LA NECROSE MYOCARDIQUE RUDIMENTAIRE : DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DU SYNDROME DE MENACE

Dans un certain nombre de cas pourtant, les dosages enzymatiques nous apportent des éléments précieux. Les trois observations que nous résumons rapidement, montrent que sans la réalisation de prélèvements réguliers, nous n'aurions pu, par les seuls critères cliniques, électriques et biologiques habituels, porter avec certitude, le diagnostic de nécrose rudimentaire.

OBSERVATION N° 3 (Madame J.L.)

Cette femme de 68 ans a un passé pathologique très chargé: d'origine israélite, elle a été déportée pendant la deuxième guerre mondiale; il lui a été découvert un diabète depuis plus de vingt ans, traité actuellement par trois comprimés de Glucophage. Ce diabète a amené plusieurs complications dégénératives vasculaires : une rétinopathie diabétique au stade de prolifération vasculaire,; encore sans conséquence importante sur l'acuité visuelle; une artériopathie des membres inférieurs se manifestant par une claudication intermittente avec périmètre de marche à 50 mètres; une hypertension artérielle avec systolique de 220 mm Hg, mal traitée depuis sa découverte depuis neuf ans; surtout, associé à une dyspnée d'effort, un angor d'effort depuis plus de 17 ans, s'aggravant progressivement, avec apparition récente de crises de repos, pourtant toujours bien sensibles à la Trinitrine, si deux pilules sont prises à la fois.

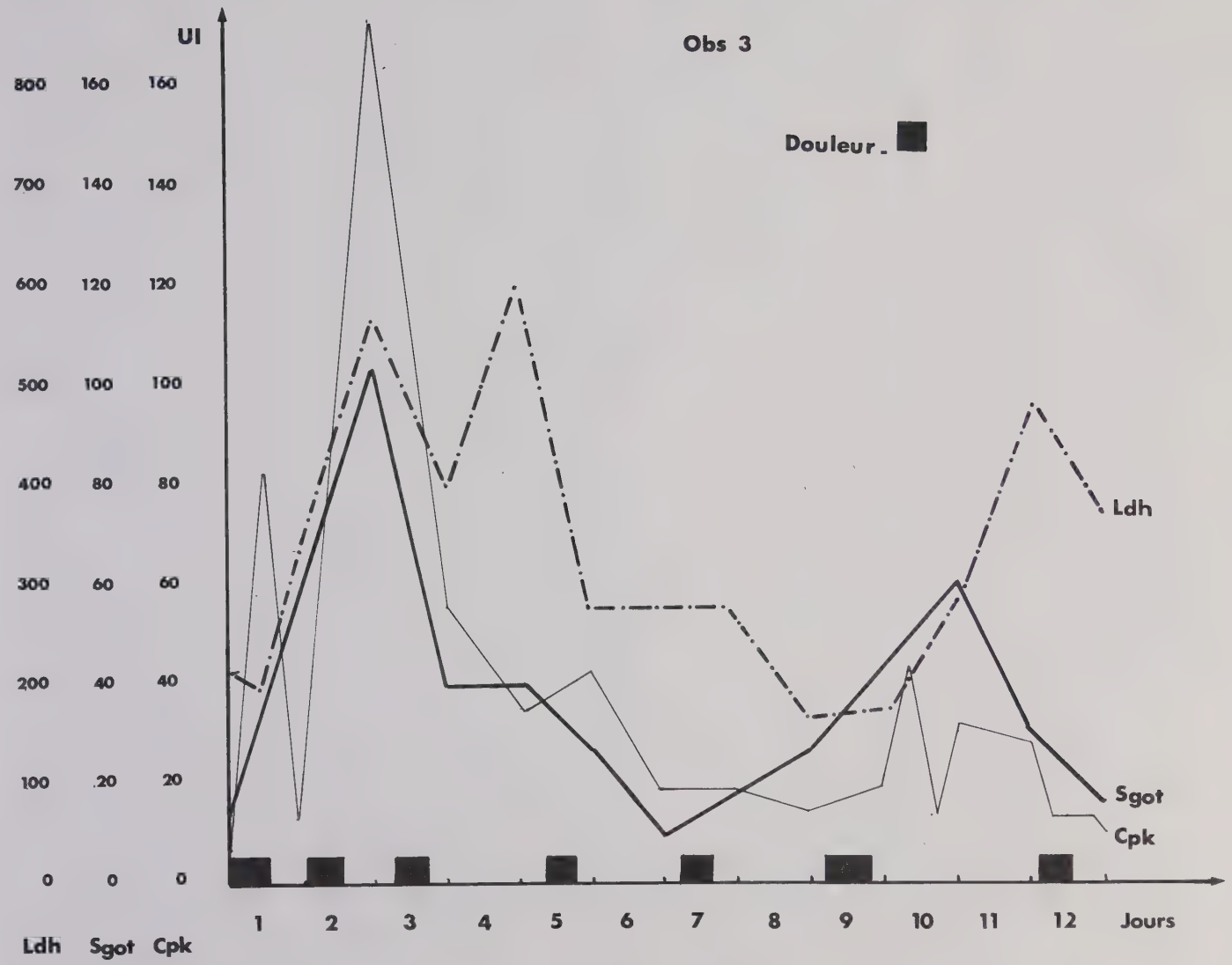
L'hospitalisation actuelle (novembre 1974) est motivée par l'apparition d'une douleur de décubitus particulièrement violente et prolongée (plusieurs heures), non calmée par la prise de Trinitrine.

A l'entrée dans le service, il existe des signes manifestes d'insuffisance ventriculaire gauche ; la pression artérielle est pincée (13 - 10); on discute, à l'auscultation, l'existence d'un frottement péricardique; il existe un souffle d'insuffisance mitrale se propageant dans l'aisselle, quelques râles crépitants aux bases.

L'évolution sous traitement héparinique et antalgiques majeurs (les β bloquants ont été exclus, compte tenu de la défaillance ventriculaire gauche), est marquée par la persistance de nombreuses douleurs angineuses réagissant mal à la thérapeutique.

Pourtant l'électrocardiogramme reste en tous points normal en dehors des crises ; on ne relève qu'un sous-décalage per-critique de ST dans la région antéro-latérale. Malgré ce tracé électrique normal, un certain nombre d'éléments retient notre attention : il existe des signes d'insuffisance cardiaque gauche; un décalage thermique vers 38°, apparu secondairement à la 48ème - heure, des signes inflammatoires biologiques et en particulier une accélération de la vitesse de sédimentation, qui est supérieure à 100. Surtout, la courbe enzymatique nous montre une élévation tout à fait nette des différentes enzymes : au 3ème - jour, les CPK atteignent 190 UI, les SGOT 105, les LDH 575 *(voir figure N° 3)*.

Malgré l'élévation enzymatique, compte tenu de la persistance des douleurs avec électrocardiogramme normal, une coronarographie est pratiquée au 10ème - jour de l'hospitalisation. Elle révèle une coronaire droite grêle, de nombreuses sténoses étagées sur la coronaire gauche et l'interventriculaire antérieure, une sténose à 80 % sur l'origine de la circonflexe. L'indication opératoire est récusée en raison de l'âge de la patiente, de la diffusion des lésions, du mauvais lit d'aval et d'une ventriculographie qui affirme la mauvaise contractilité de ce coeur ischémique.


UI
Obs 3
Douleur
800 160 160
700 140 140
600 120 120
500 100 100
400 80 80
300 60 60
200 40 40
100 20 20
0 0 0
Ldh Sgot Cpk
Ldh
Sgot
Cpk
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 Jours

L'évolution immédiate semble favorable sous traitement médical, pendant quelques semaines. La patiente doit malheureusement être réhospitalisée un mois plus tard pour une récidive des épisodes douloureux. Elle meurt subitement quelques jours plus tard, dans un tableau d'insuffisance ventriculaire gauche, les tentatives de réanimation étant restées infructueuses. Il n'y a pas eu de vérification anatomique.

La particularité de cette observation est la persistance d'un électrocardiogramme normal, malgré des signes cliniques, biologiques et enzymatiques très évocateurs de nécrose transmurale. Il existait vraisemblablement une nécrose sous-endocardique étendue, seule explication possible à cette discordance.

OBSERVATION N° 4 (Monsieur J.L.)

Une douleur rétro-sternale apparaît spontanément chez cet homme de 70 ans, sans antécédent cardiaque. Elle n'irradie pas, est constrictive et s'accompagne de nausées. Elle dure trois heures puis s'arrête spontanément. Le deuxième épisode douloureux survient le lendemain, également au repos. Il est de même type et de même durée. Deux jours plus tard, une nouvelle récidive douloureuse amène le patient à consulter, en raison de son intensité. Il se rend à pied à son dispensaire, mais l'importance de la gêne thoracique l'oblige à s'arrêter sur son chemin. Il est alors admis à l'hôpital de Montreuil, qui l'adresse dans le service.

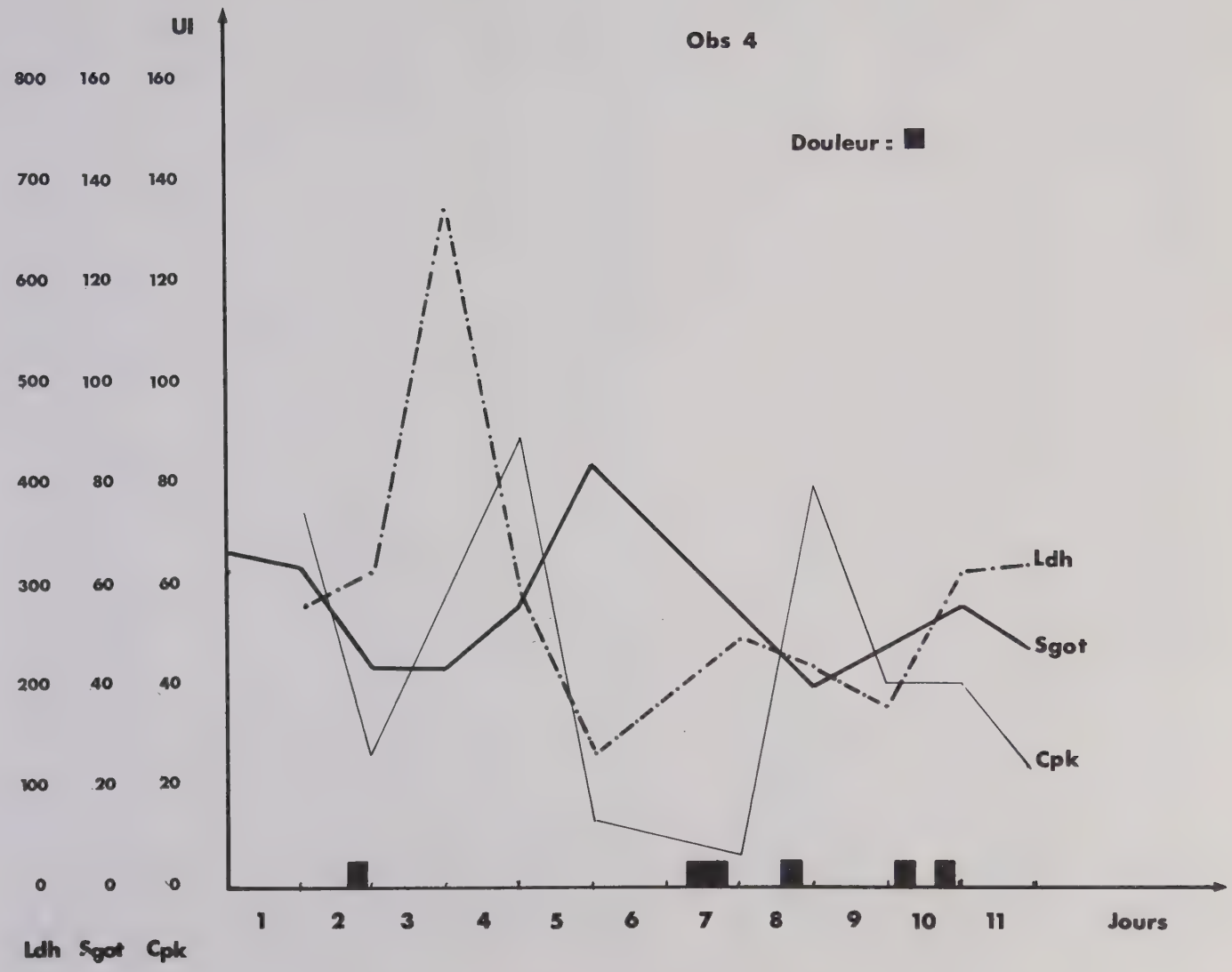
Dans les antécédents du malade, on retient essentiellement: une bronchite chronique sévère; une lithiase vésiculaire opérée; une intoxication éthylique modérée; surtout depuis dix ans l'existence d'une artériopathie des membres inférieurs, bilatérale, prédominant à gauche, avec périmètre de marche fixe à 150 mètres, traitée actuellement par Trivastal. Malgré la maladie artérielle et la gêne respiratoire, un tabagisme important persiste (un paquet de cigarettes par jour depuis cinquante ans au moins).

L'examen clinique à l'entrée en réanimation revèle l'existence de signes d'insuffisance respiratoire chronique : cyanose légère des extrêmités, hippocratisme digital, ronchus et sibilants dans les deux champs pulmonaires. Il confirme l'intoxication éthylique, d'ailleurs en partie avouée par le malade (varicosités des pommettes, angiomes stellaires, hépatomégalie dure, non sensible, sans reflux hépato-jugulaire). Il n'y a aucun signe d'insuffisance cardiaque : la pression artérielle est aux chiffres habituels (150-80), le pouls régulier à 90/mn, les bruits du coeur sont assourdis, mais il n'existe ni souffle, ni frottement, ni galop.

L'électrocardiogramme, qui révèle une hypertrophie auriculaire droite, sans doute en rapport avec l'insuffisance respiratoire chronique, objective, à l'entrée, des signes de lésion sous-endocardique diffuse, postérieure et antéro-septale sans onde de nécrose. Les enzymes cardiaques sont légèrement élevées (SGOT : 64 UI, LDH : 280, CPK : 70). Il n'y a pas de fièvre, la température reste inférieure à 37° 6, la vitesse de sédimentation et la leucocytose demeurent normales.

L'évolution immédiate est favorable puisque les douleurs disparaissent sous héparinothérapie et repos. L'image électrique de lésion sous-endocardique diffuse régresse presque totalement. Compte tenu de l'âge du patient, du contexte respiratoire et exogénique, il est décidé de ne pas faire de coronarographie. Il sort de réanimation au 4ème jour.

L'évolution sous traitement médical semblait favorable, mais trois jours plus tard, surviennent de nouvelles douleurs de décubitus, tout à fait semblables à celles qui ont motivé l'hospitalisation : épigastriques et basi-thoraciques gauches, prolongées durant plus de deux heures, non calmées par un centigramme de morphine sous-cutanée. Le tracé électrique est peu modifié par rapport aux précédents : la lésion sous-endocardique, antérieure surtout, persiste; le segment ST, très sous-dénivelé est comme tracé au cordeau. Ce nouvel épisode est marqué par


UI
Obs 4
Douleur :
800 160 160
700 140 140
600 120 120
500 100 100
400 80 80
300 60 60
200 40 40
100 20 20
0 0 0
Ldh
Sgot
Cpk
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11
Jours
Ldh
Sgot
Cpk

une élévation transitoire des CPK, jusqu'à 85 *(voir : figure N° 4)*, isolée, puisque SGOT et LDH restent stables, à un niveau légèrement supérieur à la normale.

Après le retour en réanimation, justifié par la reprise douloureuse, de nouvelles crises apparaissent, sans modification clinique ni électrique, sans grandes variations de la courbe d'enzymes. Il n'existe aucun signe per-critique d'insuffisance ventriculaire gauche, bien que le malade présente des sueurs profuses à chaque douleur.

L'évolution de ce deuxième épisode est, elle aussi favorable. L'indication de la coronarographie est une nouvelle fois récusée compte tenu du terrain, le patient sort pour un séjour de convalescence d'un mois, au cours duquel nous savons qu'il n'a pas ressenti de nouvelle gêne thoracique.

Cette observation est instructive. On évoque au départ un syndrome de menace, avec courant de lésion sous-endocardique circonférentiel, témoin d'une souffrance aiguë de la coronaire gauche sans doute prédominante. La disparition des douleurs dans l'immédiat et l'élévation concomitante des enzymes, affirme une première nécrose rudimentaire. La reprise des douleurs après un intervalle libre, fait alors parler de menace d'extension. La nouvelle élévation des enzymes paraît confirmer cette rechute. Il est à noter dans ce dossier, l'importance de la courbe d'enzymes comme aide au diagnostic. L'électrocardiogramme est en effet peu modifié et il n'y a aucun signe inflammatoire ; en particulier, la courbe thermique est infidèle.

OBSERVATION N° 5 (Madame C.L.)

L'hospitalisation dans le service (septembre 1974) est motivée par l'aggravation récente d'un angor. Cette patiente de 67 ans présente de nombreux antécédents coronariens puisqu'elle se plaint d'un angor d'effort depuis six ans, compliqué en 1972 d'une nécrose postérieure,

précédée pendant quelques semaines d'un syndrome prémonitoire. Les suites de la nécrose myocardique sont marquées par un syndrome de Dressler qui fait prolonger le séjour à l'hôpital. Depuis cet accident, il persiste un angor résiduel, peu invalidant. Les crises sont réduites à quelques épisodes douloureux depuis la mise en route d'un traitement par la Cordarone, bientôt remplacé par le Pexid en raison de l'apparition d'une bradycardie jonctionnelle.

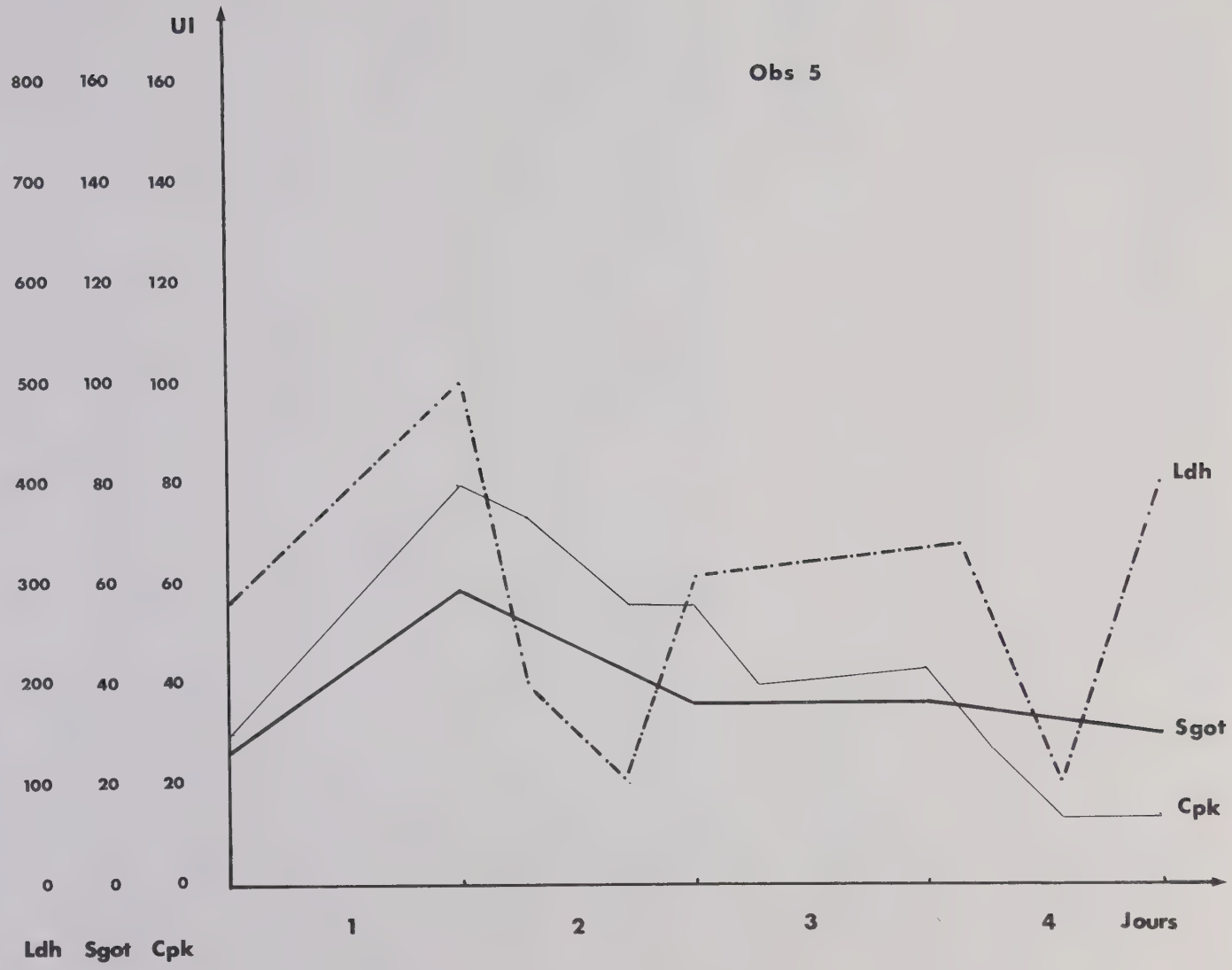
Depuis le début 1974, les douleurs réapparaissent, nocturnes, durant deux heures, mal calmées par la prise de Trinitrine. En même temps, les douleurs d'effort se manifestent également, de nouveau au rythme de deux par jour. Le 25 septembre, survient une nouvelle crise douloureuse de repos durant six heures, non améliorée par la Trinitrine, amenant l'hospitalisation.

L'électrocardiogramme montre à l'entrée dans le service, outre un allongement de QT très important, en rapport avec le traitement par le Pexid, un courant de lésion sous-endocardique net dans la région antéro-latérale.

Au plan clinique, il n'existe aucun signe de défaillance cardiaque. La douleur qui persistait à l'entrée dans le service, disparaît rapidement. Un train fébrile à 38° 2 est noté pendant les trois premiers jours; par contre, la vitesse de sédimentation (13/41) et la leucocytose (6600) sont normales.

L'élévation enzymatique des premiers jours est nette, portant essentiellement sur les CPK et les LDH, les SGOT restant, à l'exception du 2ème prélèvement (60 UI), à la limite supérieure de la normale *(voir : figure N° 5)*.

L'évolution sous traitement médical est favorable dans l'immédiat. Les douleurs ne réapparaissent pas depuis l'entrée. L'EGC montre la persistance des images pathologiques antéro-latérales.


UI
Obs 5
800 160 160
700 140 140
600 120 120
500 100 100
400 80 80
300 60 60
200 40 40
100 20 20
0 0 0
Ldh Sgot Cpk
1
2
3
4
Jours
Ldh
Sgot
Cpk

L'association de la fièvre, de l'élévation enzymatique et de la disparition des douleurs doit faire porter le diagnostic de nécrose rudimentaire dans le territoire de la circonflexe.

*

Peut-on, à la lumière des éléments apportés par ces trois observations et l'étude personnelle, non détaillée ici, d'autres dossiers de nécrose dites *"incomplètes"*, les différencier avec netteté des syndromes de menace ?

Reprenons les différents éléments, et tout d'abord la douleur. Elle est prolongée, particulièrement intense, avec irradiations nombreuses. Elle est récidivante à intervalles rapprochés, peu améliorée par la Trinitrine dans les deux circonstances. Les signes électriques, eux non plus, n'apportent pas d'arguments déterminants. Il n'y a aucun tracé évocateur, car si nous relevons une fréquence importante de signes de lésion sous-endocardique dans nos dossiers, AUPERIN, dans sa série de 31 cas, note plus souvent une ischémie sous-épicardique. Les signes inflammatoires sont également pauvres, la fièvre est tout à fait inconstante, de même que l'élévation de la vitesse de sédimentation ou l'hyperleucocytose avec polynucléose.

Le seul élément en définitive appréciable est le dosage répété des enzymes cardiaques. La comparaison des courbes 1 et 2 aux courbes 3 et 4, est, à cet effet, tout à fait évocatrice. Le contraste est évident entre le syndrome de menace, au cours duquel les courbes sont plates, habituellement dans des zones inférieures aux valeurs pathologiques, et la nécrose rudimentaire, où l'on met souvent en évidence des chiffres nettement supérieurs à la normale, avec des pics très élevés, contemporains des reprises douloureuses.

Il nous semble également nécessaire, à propos des nécroses rudimentaires, de dissocier les atteintes limitées, sans chute tensionnelle ni signe d'insuffisance cardiaque, témoins d'infarctus le plus souvent sous-endocardiques, parfois transmuraux, dont l'étendue est insuffisante pour entraîner une onde Q de nécrose. On y opposera les nécroses sous-endocardiques dites étendues ou circonférentielles, s'accompagnant de signes d'insuffisance ventriculaire gauche, évoluant souvent défavorablement vers la mort en quelques semaines. L'observation N° 3 semble être le reflet d'une telle situation pathogénique.

- CHAPITRE VI -

EVOLUTION IMMEDIATE DES SYNDROMES DE MENACE D'INFARCTUS

Dans ce chapitre, nous n'évoquerons que l'évolution au cours de l'hospitalisation dans le service (réanimation et séjour en salle), de patients traités médicalement. Ceci ne préjuge en rien des éventuels gestes chirurgicaux secondaires, ni de l'évolution spontanée à long terme, que nous envisagerons ultérieurement. Nous ne reviendrons pas sur les moyens de surveillance et les méthodes de traitement médical déjà décrits dans un chapitre précédent.

Avant tout détail, il convient de rapporter deux chiffres bruts:

- Fréquence des nécroses myocardiques secondaires dans le premier mois : 9 %.

- Fréquence des décès au cours de l'hospitalisation initiale dans le service (trois semaines à un mois) : 3 %.

A - EVOLUTION DE LA DOULEUR *(tableau VI)*

La douleur disparaît sous traitement médical dans près de la moitié des cas : un peu plus souvent, lorsqu'il existe une nécrose dans les antécédents, sans angor résiduel (groupe III : 56 %) que dans les cas où il n'y a pas eu de nécrose (45 %).

Lorsque des épisodes douloureux persistent, ils cèdent bien à la Trinitrine dans 29 % des cas, en particulier dans le groupe IV (nécrose avec angor résiduel) : 36,85 %.

Dans 23 % des cas, les douleurs récidivent, peu améliorées par les dérivés nitrés. Ceci est surtout le fait des groupes I et II (27,5 %), plus que du groupe III (19 %) ou du groupe IV (10,5 %).

TABLEAU VI

	Groupe I	Groupe II	Groupe III	Groupe IV	TOTAL	
Disparition des douleurs ..	13 (45 %)	16 (45 %)	9 (56,25 %)	10 (52,65 %)	48 %	
Douleur cédant à la Trinitrine	8 (27,5 %)	10 (27.5 %)	4 (25 %)	7 (36,85 %)	29 %	52 %
Douleurs rebelles à la Trinitrine	8 (27,5 %)	10 (27,5 %)	3 (18,75 %)	2 (10,5 %)	23 %	
TOTAL	29	36	16	19	100	

B - EVOLUTION DE L'ELECTROCARDIOGRAMME *(Tableau VII)*

Le tracé électrique reste ou redevient normal dans 42 % des cas, essentiellement dans le groupe II (50 %). Les signes électriques anormaux, aux dépens du segment ST et de l'onde T, persistent dans près

de la moitié des cas (49 %), plus fréquemment dans les groupes III et IV que dans les I et II. Dans 9 % des cas, survient une onde Q de nécrose.

TABLEAU VII

	Groupe I	Groupe II	Groupe III	Groupe IV	TOTAL
Régression des signes électriques	11 (38 %)	18 (50 %)	6 (37,5 %)	7 (37 %)	42 %
Persistance des signes électriques	13 (45 %)	17 (47,5 %)	9 (56,25 %)	10 (52,5 %)	49 %
Apparition d'une onde Q :	5 (17 %)	1 (2,5 %)	1 (6,25 %)	2 (10,5 %)	9 %
TOTAL	29	36	16	19	100 %

C - CORRESPONDANCE DE L'EVOLUTION DE LA DOULEUR ET DE CELLE DU TRACE ELECTRIQUE *(Tableau VIII)*.

La correspondance évolutive entre la douleur et l'électrocardiogramme n'est pas absolument superposable, comme le montre le tableau suivant.

TABLEAU VIII

	Groupe I	Groupe II	Groupe III	Groupe IV	TOTAL
Disparition conjointe	9 (31 %)	13 (36 %)	4 (25 %)	7 (37 %)	33 %
Persistance conjointe	14 (48 %)	12 (33,3 %)	4 (25 %)	9 (39 %)	39 %
Discordance dans l'évolution	6 (21 %)	11 (31 %)	8 (50 %)	3 (16 %)	28 %

Si l'on conçoit bien une coïncidence entre la disparition ou la persistance des signes fonctionnels et électriques, il convient de commenter la troisième éventualité, à savoir la persistance d'un des paramètres alors que l'autre régresse. Des signes électriques d'ischémie ou de lésion subsistant sur l'électrocardiogramme alors que les douleurs ont disparu, peuvent montrer l'existence d'une diminution nette du flux sanguin coronaire, en rapport avec des atteintes artérielles pluri-tronculaires. Des études épidémiologiques ont montré (OXMAN) la valeur essentielle de cette anomalie au plan pronostique, comme nous le reverrons.

Plus curieuses sont ces douleurs qui récidivent alors que tout signe électrique anormal a disparu. Leur pathogénie est difficile à expliquer. S'agit-il de douleurs angineuses banales comparables à celles d'un angor résiduel après nécrose myocardique ? Révèlent-elles la présence de lésions importantes des coronaires ? La trop petite série de coronarographies nous interdit de répondre à cette question.

D - EVOLUTION VERS LA NECROSE MYOCARDIQUE

Nous l'avons dit, au cours de l'hospitalisation dans le service, dont la durée moyenne se situe aux alentours de trois semaines, l'évolution vers la nécrose myocardique est de 9 %.

OBSERVATION N° 6 (Monsieur C.M.)

Le dossier de ce malade âgé de 48 ans, est tout à fait caractéristique; il illustre bien la difficulté du diagnostic d'infarctus secondaire à la phase aiguë et le risque des examens complémentaires, en particulier de la coronarographie.

Depuis sept à huit mois, ce patient, sans antécédents pathologiques autres qu'une lithiase rénale, se plaignait de vagues douleurs au pli du coude, bilatérales, non liées à l'effort, associées à de vagues précordialgies, à type de pesanteur, peu intenses, très peu évocatrices d'angor. Brutalement, début mai 1974, au moment de se coucher, il ressent une vague gêne rétro-sternale et laryngée mal définie, durant quelques minutes. La nuit est calme, sans douleur. Le lendemain matin, une douleur thoracique en barre à type de brûlure, réapparaît, associée à une irradiation nette dans le bras gauche. Elle survient au cours de la toilette et dure cinq à six minutes, cédant progressivement pour laisser place à une sensation de grand soulagement. Un épisode identique se reproduit dans la matinée. Deux jours plus tard se déclenche une douleur brutale à type d'écrasement de la poitrine et du bras gauche, associée à une sensation d'oppression. L'intensité de cette précordialgie, qui récidive et cède spontanément encore deux fois dans la nuit qui suit, l'association à un malaise général intense, avec sueurs et éructations, amène l'hospitalisation en réanimation dans le service.

L'examen clinique à l'entrée est négatif, l'électrocardiogramme révèle quelques extra-systoles ventriculaires connues du malade depuis plusieurs mois (ECG anciens) et une ischémie sous-épicardique

antéro-latérale. Le traitement par Héparine est mis en route. Les enzymes sont normaux.

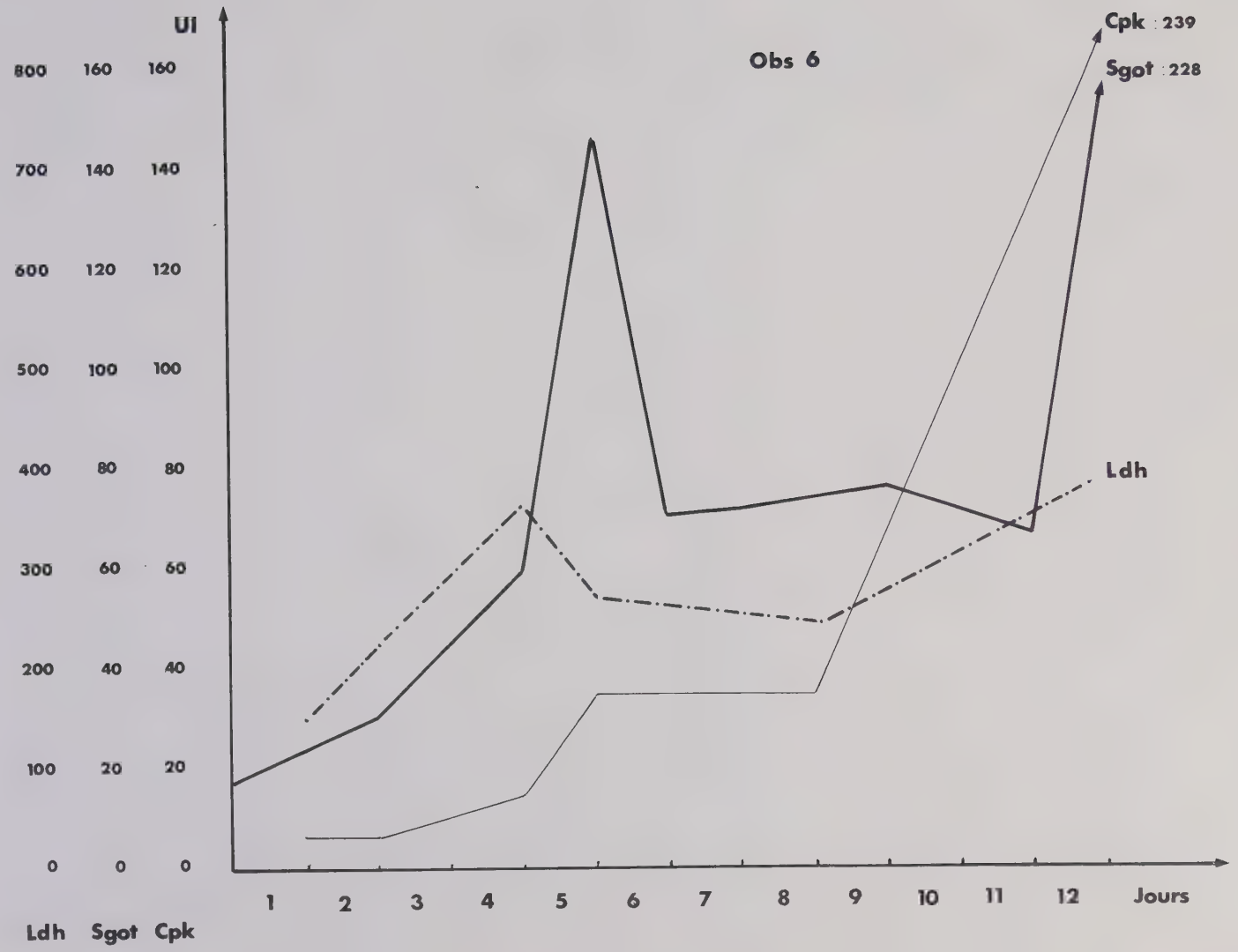
L'évolution est marquée par la reprise, deux jours plus tard, de la douleur, avec extension de l'ischémie sous-épicardique en antérieur étendu, les enzymes restant dans des valeurs physiologiques bien qu'ascendantes.

L'indication de la coronarographie est discutée. Elle semble se poser en urgence puisque le malade est jeune, en bon état général, sans facteur de risque important autre qu'un tabagisme, et qu'il continue à souffrir. Elle est donc décidée. La veille du jour de l'examen, on note une élévation importante des transaminases (150 UI), un peu dissociée, les LDH étant à 275 et les CPK à 32 *(voir : figure VI)*. La coronarographie est maintenue et montre une sténose à 90 % de l'interventriculaire antérieure, avec zone akinétique de la paroi antérieure du ventricule gauche. Il existait donc une nécrose myocardique datant vraisemblablement de la veille, contre-indiquant tout geste chirurgical dans l'immédiat.

Les suites de cet examen ne sont pas simples, puisqu'apparaît un hématome rétro-péritonéal par effraction iliaque, qui doit être drainé. Surtout, survient au 7ème jour, une onde Q de nécrose antéro-septale, se constituant progressivement. L'infarctus du myocarde se complique de troubles du rythme. Une première fibrillation ventriculaire est réduite par choc électrique. La deuxième fibrillation ventriculaire sera fatale, l'arrêt circulatoire ne pouvant être récupéré.

La vérification anatomique montre un infarctus massif de la paroi antérieure du ventricule gauche.

Cette observation offre l'intérêt de montrer que la coronarographie doit être pratiquée tôt, lorsque le patient continue à souffrir, de manière à faire le bilan complet des lésions artérielles, à porter l'indication précocement, avant que ne se constitue la nécrose.


UI
800 160 160
700 140 140
600 120 120
500 100 100
400 80 80
300 60 60
200 40 40
100 20 20
0 0 0
Ldh Sgot Cpk
Obs 6
Cpk : 239
Sgot : 228
Ldh
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 Jours

L'étude de ces neuf dossiers rapportée à l'ensemble des syndromes de menace, fait apparaître un certain nombre de points: la prédominance du sexe masculin (six hommes et trois femmes). Par référence au nombre total d'hommes et de femmes, les pourcentages sont comparables (9,2 % des hommes, 8,5 % des femmes).

La moyenne d'âge est un peu plus basse (60 ans) que pour l'ensemble du groupe des syndromes de menace (62 ans). La nécrose survient chez des hommes plus jeunes : 56,5 ans en moyenne (60,2 pour le syndrome de menace), et chez des femmes plus âgées : 66,6 ans en moyenne (contre 64,7).

La nécrose survient le plus souvent dans le groupe I (5 cas sur 9). Il apparaît donc que les sujets sans antécédents coronariens sont ceux dont les risques d'infarctus s'avèrent les plus grands (17,4 % des patients de ce groupe). Dans le groupe II (angineux anciens) regroupant 39 personnes, un seul malade évolue vers l'infarctus du myocarde. Le risque est donc faible : seulement 2,5 %. Cette différence semble logique; les sujets présentant une insuffisance coronaire ancienne ont pu développer une circulation collatérale importante, évitant en cas d'aggravation de l'ischémie, l'apparition de la nécrose myocardique.

TABLEAU IX

	Hommes	Femmes	Age moyen	Age H.	Age F.
Evolution vers la nécrose	66,6 %	33,3 %	60	56,5	66,6
Syndrome de menace	65 %	35 %	62	60,2	64,7

TABLEAU X

Fréquence de la nécrose myocardique :	Groupe I	Groupe II	Groupe III	Groupe IV	TOTAL
par rapport au nombre de nécroses	5/9 (55,5 %)	1/9 (11,1 %)	1/9 (11,1 %)	2/9 (22,2 %)	9/9 (100%)
par rapport à la population du groupe	5/29 (17,4 %)	1/36 (2,5 %)	1/16 (6,2 %)	2/19 (10,5 %)	9 %

Les données de la littérature, concernant les malades dont le syndrome de menace évolue précocement vers la nécrose sont très discrètes. Les seuls renseignements chiffrés que l'on connaisse, sont ceux concernant leur fréquence. NICHOL, en 1959, trouve 6,6 % de nécroses au cours de l'hospitalisation, sur un groupe de 318 patients. Il insiste sur l'intérêt du traitement anticoagulant systématique. Cette étude semble confirmée par WOOD, qui note 3 % de nécroses chez les malades traités par les anticoagulants, et 22 % d'infarctus chez ceux sans traitement, dans un travail portant sur une durée de deux mois.

Ces notions sont contredites par le travail de MASTER (1963), qui répartit 135 patients en deux groupes, dont l'un traité par les anticoagulants. Il rapporte 3,8 % de nécroses transmurales et 3 % de morts subites donc 6,8 % d'infarctus vraisemblables dans le groupe contrôle; alors qu'il retrouve plus de 23 % de thromboses aiguës dans le groupe traité. Les chiffres de VAKIL (1964) sont également très pessimistes : 40,6 d'infarctus en trois mois.

Depuis l'utilisation du Propranolol, les résultats semblent meilleurs, mais les populations sont limitées : pas de nécrose sur sept cas (PAPAZOGLOU); pas de nécrose transmurale sur 18 cas (MASTER, 1974).

Dans notre série, aucune nécrose n'est survenue après un traitement par les β bloquants (mise en oeuvre : courant 1974), mais le groupe est également limité et aucune conclusion définitive ne peut être tirée.

E - PEUT-ON PREVOIR L'EVOLUTION VERS LA NECROSE MYOCARDIQUE ?

En reprenant chacun des paramètres déjà décrits, on peut faire apparaître un certain nombre de faits :

- La douleur est importante, récidivante, et persiste dans tous les cas (9 sur 9) au cours des premiers jours de l'hospitalisation, malgré la mise au repos et le traitement par l'Héparine. Elle résiste habituellement à la Trinitrine (8 cas sur 9). Cette notion de persistance des douleurs angineuses est donc le premier élément d'alarme.

- L'existence d'un léger décalage thermique semble également plus fréquente (4 patients sur 9 donc 44,4 %), presque le double par rapport à l'ensemble de la population (28 %).

- Les tracés électriques apparaissent semblables; l'ischémie – lésion sous-endocardique est pourtant plus habituelle (6 sur 9 : 66 %, contre environ 30 % pour l'ensemble de la population). Les plus fréquentes des anomalies électrocardiographiques sont les localisations antérieures étendues (3 fois sur 9) et antéro-septales (2). Elles sont donc tout à fait comparables avec le groupe témoin. A noter que l'ECG reste une fois normal avant une mort subite avec nécrose à la vérification.

L'électrocardiogramme n'apporte donc aucune lumière particulière *(tableau XI)*.

TABLEAU XI

	E.C.G. normal	Lésion sous-endocardique	Ischémie sous-épicardique	Antéro-septal	Antérieur étendu	Antéro-latéral	Postérieur
Nécrose secondaire	11,1 %	66,6 %	22,2 %	22,2 %	33,3 %	22,2 %	11,1 %
Syndrome de menace	11 %	29,25 %	44,5 %	20 %	25 %	29 %	10 %

Dans tous les cas, les signes électriques du début de l'hospitalisation persistent avant qu'apparaisse l'onde Q, qui signe l'existence d'une nécrose myocardique transmurale.

Dans cette recherche pronostique, l'étude de la courbe des enzymes n'apporte pas de lumière particulière. La fréquence d'une élévation enzymatique modérée est tout à fait superposable au groupe témoin. Par contre, lorsqu'apparaît l'infarctus, le tracé enzymatique devient caractéristique de nécrose tissulaire, comme le montre la courbe adjointe à l'observation N° 6.

Que retenir de cette étude rapide des facteurs du pronostic immédiat ? Chez un sujet sans antécédents d'angor, la persistance des

douleurs angineuses, associée à l'existence d'un décalage thermique minime et à une lésion sous-endocardique ne régressant pas, doivent faire craindre l'apparition de la nécrose myocardique dans des délais rapprochés et faire pratiquer une coronarographie en urgence afin de tenter de la prévenir par un éventuel geste chirurgical.

F - EVOLUTION IMMEDIATE VERS LA MORT

Les décès pendant l'hospitalisation initiale sont peu nombreux: 3 %. Ceci est très peu en comparaison du taux habituel de 20 % concernant les décès précoces dans le premier mois au cours de l'infarctus du myocarde, et mérite d'être souligné. Ce taux de mortalité est proche de ceux donnés par les principaux auteurs : KRAUSS, 1 % ; NICHOL, 1,5 %; WOOD, 2,6 %. Seul, WATKINS rapporte une mortalité hospitalière plus importante : 8 %.

Les trois décès de notre série surviennent pour deux d'entre eux après la constitution secondaire, au cours de l'hospitalisation, d'une nécrose myocardique antérieure étendue. La mort survient par fibrillation ventriculaire irréductible, malgré les tentatives de réanimation. Le troisième décès est celui d'un homme de 76 ans, porteur d'un bloc auriculo-ventriculaire complet appareillé. Au cours de l'hospitalisation, apparaît un défaut d'entraînement électro-systolique, avec syncope mortelle brutale.

La fréquence des décès précoces au cours du syndrome de menace, est donc modérée. Ce fait autorise le praticien d'un centre de réanimation, à ne pratiquer la coronarographie que vers la troisième semaine, dans la mesure où les signes douloureux et électriques disparaissent. Plusieurs auteurs ont en effet souligné le risque de l'examen radiologique très précoce : selon les auteurs, la mortalité rapportée s'échelonne de 35 % (CONTI) à 15,6 % (COHEN).

- CHAPITRE VII -

EVOLUTION A LONG TERME DE LA MALADIE ANGINEUSE

Avant de rapporter les résultats de votre enquête sur l'évolution secondaire des syndromes de menace d'infarctus, il convient de s'attacher aux données de la littérature, en envisageant, dans un premier temps, la part des coronarites dans la mortalité globale, puis en étudiant l'évolution spontanée de la maladie coronarienne sous traitement médical.

A - EVOLUTION A DISTANCE, DE LA MALADIE CORONARIENNE.

ELEMENTS DE PRONOSTIC.

Le première cause de mortalité dans les pays industrialisés est la maladie cardio-vasculaire dans son ensemble. La part des atteintes coronariennes dans ce total semble de très grande importance, comme l'atteste l'étude de SCHOR faite sur l'évaluation de la mortalité en milieu hospitalier : 52 % des décès sont en rapport avec une coronarite. Mais la majorité des morts d'origine cardiaque est extra-hospitalière. L'étude des morts subites a, en particulier, mis en évidence dans un nombre impressionnant de cas, la responsabilité de la maladie coronarienne. Les morts subites représentent 32,3 % du total des morts enregistrées en un an à Baltimore (KULLER). La maladie athéroscléreuse est responsable de 58,1 % d'entre elles.

Cette particulière gravité du pronostic à long terme de la maladie coronarienne, est confirmée par l'étude de l'évolution spontanée de l'affection : 45/98 des angineux décédés dans l'étude de CHIANG meurent en moins d'une heure, 60 % dans la statistique de KULLER, 50 % dans la Framingham Study (GORDON). La mortalité globale des coronariens a bien été précisée par les études prospectives des assurances sur la vie aux USA (FRANK). Sur 110.000 hommes et femmes de 25 à 65 ans, la mortalité chez les angineux est de 17,5 % en 4, 5 ans. Il est remarquable de souligner que le pronostic est le même qu'après une nécrose myocardique initiale, le premier mois écoulé.

Un paramètre essentiel du risque de mort subite chez le coronarien, semble être l'existence de troubles du rythme ou de conduction sur l'E.C.G. Pour LOWN, la présence de 10 extrasystoles par 10.000 cycles cardiaques (c'est-à-dire environ une extrasystole ventriculaire par quart d'heure), multiplie le risque de mort subite par 10.

Dans l'étude de CHIANG, seulement sept des patients morts subitement avaient un tracé électrique préalable normal. On notait surtout que trois des quatre malades avec bloc bifasciculaire (bloc de branche droit et hémibloc antérieur gauche), décédaient subitement, que 5 des 18 ayant un bloc de branche gauche subissaient la même fin, que 10 sur 165 ayant des extrasystoles, de même que 6 sur 12 présentant une hypertrophie ventriculaire gauche et 3 % de ceux ayant un bloc du premier degré.

En étudiant seulement les risques de mortalité globale, il apparaît également que l'existence et la persistance de troubles de la repolarisation sur le tracé d'ECG, sont des éléments de mauvais pronostic, d'autant plus que s'y associe un axe gauche. Ces faits sont illustrés par le *tableau XII*. Le facteur le plus péjoratif semble être l'axe gauche.

TABLEAU XII

Survie en pourcentage	1 an	5 ans	10 ans	15 ans
E.C.G. normal	98 %	88 %	68 %	38 %
E.C.G. anormal	81 %	46 %	22 %	9 %
Axe gauche surajouté	91 %	20 %	0	0

Les autres éléments du pronostic sont :

- L'âge du malade : plus il est élevé, plus le risque est grand (FELLS).

- Une pression artérielle élevée (FRANK) : le risque de mortalité est de 32 % à 4, 5 ans s'il s'associe à l'hypertension artérielle des anomalies à l'ECG; il n'est que de 6 % pour la même période si aucun de ces paramètres n'existe.

- Un excès de poids (critère non admis par tous les auteurs).

- Une augmentation du périmètre thoracique (HRUBEC).

- Une augmentation de la taille du coeur (SLAGLE).

- Par contre, les patients se plaignant de douleurs angineuses relativement fréquentes, ne semblent pas avoir un risque de mortalité plus important que les sujets asymptomatiques.

B - EVOLUTION DES SYNDROMES DE MENACE, ELEMENTS DU PRONOSTIC.

L'évolution immédiate de l'insuffisance coronarienne aiguë sans nécrose, semble relativement favorable, mais l'incidence de la mortalité à long terme est particulièrement importante : elle est de 16 % en trois mois pour FULTON, 17 % en 14 mois pour WATKINS, 24 % en 20 mois pour KRAUSS, et dans l'étude complète de GAZES, portant sur 10 ans, cette mortalité est de 18 % à un an, 25 % à deux ans, 31 % à trois ans, 49 % à cinq ans et 52 % à dix ans. Les chiffres sont encore plus péjoratifs pour les sujets dits à haut risque (douleurs prolongées au cours de l'hospitalisation, modifications électriques pendant la douleur angineuse, antécédents d'angor) : la mortalité est de 43 % à un an, 53 % à deux ans, 63 % à trois ans, 73 % à quatre ans, 83 % à 10 ans.

Ces statistiques particulièrement péjoratives rendent compte de la gravité de la maladie. La détermination des éléments du pronostic est, dans ces circonstances, rendue encore plus nécessaire. Outre les facteurs déjà rapportés, nous envisagerons la corrélation de l'atteinte anatomique et des risques évolutifs. C'est un des intérêts de la coronarographie.

- En l'absence de lésion patente d'athérosclérose coronaire chez des patients avec anomalies de la repolarisation à l'électrocardiogramme, une étude de l'évolution ne note sur 37 malades qu'une seule mort subite, l'amélioration de l'angor dans 80 % des cas et une stabilisation dans les 20 % restants (BEMILLER).

- Les risques de mortalité sont proportionnels à la diffusion des lésions des artères coronaires. Le pourcentage de léthalité varie selon les auteurs, en fonction du tableau suivant *(XIII)*. Une classification des lésions a été tentée par HUMPHRIES.

TABLEAU XIII

	Durée de l'étude	Atteinte d'un vaisseau	Atteinte de deux vaisseaux	Atteinte de trois vaisseaux
SLAGLE (1972)	15 mois	5 %	19 %	25 %
LICHTEN (1972)	32,5 mois	10 %	18 %	34 %
OBERMAN (1972)	50 mois	19 %	40 %	100 %
MOBERG (1972)	7 ans	30,5 % (IVA) 12,5 % (CD. Circ.)	44 %	70 %

Si la diffusion des lésions coronariennes est un élément majeur du pronostic, très importante également est la localisation de l'atteinte coronaire. Le travail de MOBERG montre que, pour une atteinte univasculaire, le risque est beaucoup plus important si la sténose siège sur l'interventriculaire antérieure (30,5 % de mortalité à 7 ans), que si elle se situe sur la coronaire droite ou sur la circonflexe *(tableau XIII)*. Plus on se rapproche du tronc de la coronaire gauche, plus le risque de décès et surtout de mort subite est important (mortalité pour une lésion au-dessus de la 1ère septale : 36 % ; au-dessous de la septale : 27 %).

- Le deuxième paramètre, déterminé également au cours de l'angiographie gauche, est la ventriculographie, très bon reflet de la cinétique ventriculaire. Nous l'étudierons plus en détail lorsque seront envisagées les indications thérapeutiques.

E - EVOLUTION DES SYNDROMES DE MENACE APRES LA CHIRURGIE CORONAIRE.

La chirurgie de revascularisation du myocarde, par le pontage aorto-coronaire, préconisé en 1967, a pris depuis cette date récente un essor énorme. Dès 1969, plus de 5.000 pontages furent réalisés en un an (CORNFIELD). Comme toutes les techniques nouvelles, après l'enthousiasme, vinrent les critiques. Il est intéressant, à l'heure actuelle, de faire le point sur les résultats de cette chirurgie, publiés dans la littérature, et de les comparer avec l'évolution spontanée de la maladie coronarienne sous traitement médical.

La mortalité opératoire qui se situe vers 5 % dans les statistiques anglo-saxonnes (3,3 % selon FAVALORO), est parfois même encore plus basse (1,5 % selon SCANLON), lorsque les pontages sont effectués pour un angor banal invalidant. Les chiffres sont par contre, beaucoup plus élevés lorsque l'intervention est pratiquée, souvent en urgence, dans les syndromes de menace. Une fois seulement, la mortalité est rapportée inférieure à 10 % (LAMBERT : 5,25 %). Dans des séries plus courtes, de quelques malades, les pourcentages donnés sont sans valeur statistique (HILL, BOLOOKI, VOGEL). Les chiffres de la littérature américaine situent le risque vers 10 % : FAVALORO, 11 % ; SCANLON, 10 %; MILLER, 10,4 % ; ZEFT, 10,7 % ; SEGAL, 11,7 %.

Le risque est, bien sûr, très augmenté s'il existe une nécrose constituée (SCANLON : 22 %). Ces pourcentages de mortalité opératoire nous semblent encore très optimistes ; en particulier, ils sont très éloignés des chiffres que nous rapportons.

Tout aussi optimiste nous apparaît l'évolution à long terme décrite dans la littérature. Elle est habituellement considérée comme très favorable. La mortalité à distance semble très basse : 4 % pour ZEFT, avec un recul de deux ans, 3,3 % à 7 mois de l'intervention pour MILLER.

La qualité de la vie paraît surtout bien meilleure : plus de 70 % des patients se disent améliorés (70,5 %, SEGAL; 87 %, MILLER; 90 %, ZEFT, dont 76 % asymptomatiques).

Plusieurs travaux récents (CANNON, Mc NEER) ont comparé les pourcentages de survie des coronariens en fonction du choix de la thérapeutique. Il apparaît, dans ces deux revues que le taux de survie est plus important dans les premiers mois, en cas de traitement médical, du fait de la mortalité opératoire. Mais au bout d'une période variant de 16 mois à 30 mois, alors que le pourcentage de survie des malades traités médicalement continue à baisser régulièrement, celui des opérés se stabilise et les deux courbes se croisent; l'évolution des malades traités chirurgicalement devient plus favorable.

Plusieurs sous-groupes peuvent être individualisés (Mc NEER). Dans celui où existe une atteinte de trois vaisseaux principaux, une ventriculographie anormale, mais une différence artério-veineuse normale, les courbes montrent une chance de survie à 24 mois meilleure pour les malades traités chirurgicalement. Dans le groupe des malades à faible risque (survie à deux ans supérieure à 85 %), les traitements chirurgicaux et médicaux se valent. Enfin dans le groupe de malades à haut risque (survie à deux ans inférieure à 85 %), la mortalité chirurgicale, considérable dans les premiers mois, est rejointe tardivement (24ème mois) par la mortalité spontanée.

Ces études montrent la difficulté des indications thérapeutiques en l'absence de toute étude randomisée, comme celles préconisées par CHALMERS et CORNFIELD.

D - RESULTATS DE L'EVOLUTION PROLONGEE DANS NOTRE SERIE

L'évolution de la maladie n'a pu être connue avec précision que pour 42 patients (39 si l'on exclut de cette étude les trois malades

décédés dans le service, au cours de l'hospitalisation). Nous avons adressé au patient lui-même, à son médecin traitant et à son cardiologue, une notice leur demandant de nous décrire l'état de santé actuel (fin 1974), de nous faire éventuellement parvenir des examens complémentaires, en particulier des électrocardiogrammes récents. La durée moyenne d'étude est de 24 mois (avec un maximum de 48 mois pour les dossiers les plus anciens).

La mortalité globale est de 12 sur 39, soit 30,7 %, nettement moins importante pour les malades traités médicalement (28,5 %) que pour ceux traités par pontage aorto-coronarien (36,5 %).

Etudions, dans un premier temps, le groupe des sujets non opérés. Il y a un décès d'origine extra-cardiaque (insuffisance rénale terminale d'un myélome). Les autres décès se répartissent en : 14 % du groupe I, 57,2 % du groupe II, 28,6 % du groupe III, 0 % du groupe IV. La mortalité tardive est la plus importante dans le groupe des angineux chroniques sans nécrose, ce qui corrobore les données de GAZES pour les groupes à haut risque. Parmi les morts d'origine cardiaque, 42 % sont subites. On peut remarquer que l'un des éléments souvent décrits comme péjoratifs, la persistance d'anomalies à l'électrocardiogramme est retrouvée dans 87,5 % des cas, le tracé électrique au cours du syndrome de menace n'étant redevenu normal que dans 12,5 % des cas. Aucun autre paramètre n'est à retenir.

Parmi les survivants, la proportion de malades libres de toute douleur coronarienne est faible (25 %); les autres sont gênés par un angor résiduel non négligeable et/ou une insuffisance cardiaque (43 %).

Ces chiffres ne sont à relever que pour leur valeur indicative, étant donné la non-totalité des réponses et le petit nombre de chaque population.

S'agissant des syndromes de menace opérés, la mortalité opératoire (25 %) est très importante. Elle est explicable par l'attitude du

service devant la chirurgie. En raison du faible taux de mortalité hospitalière par le traitement médical, ont été seuls proposés au chirurgien les malades gardant de très fortes douleurs, dont le risque vital immédiat semblait en jeu. De plus, ce pourcentage ne porte que sur onze cas, donc sur des chiffres insuffisants pour être significatifs. La mortalité à long terme n'est que de 11,1 % des malades opérés. Dans ce groupe, il est essentiel de souligner la fréquence des très bons résultats fonctionnels, puisque la proportion de patients asymptomatiques est de 58,3 % par rapport aux chiffres de départ, et de 77 % par rapport aux malades ayant survécu à la chirurgie. Il n'y a d'angor résiduel que dans 8,3 % des cas.

Bien que portant sur des chiffres très limités, cette étude semble confirmer les données de la littérature et montrer le bon pronostic à long terme des syndromes de menace opérés, une fois le cap opératoire passé.

- CHAPITRE VIII -

LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES DU SYNDROME DE MENACE D'INFARCTUS

L'attitude expectative des vingt dernières années, qui nous a permis d'obtenir des renseignements précis sur l'évolution spontanée de la maladie coronarienne et sur ses risques, a été complètement transformée par deux progrès. En premier lieu, l'opacification sélective des coronaires, préconisée par SONES depuis 1959, a donné une base anatomique à des signes fonctionnels, électriques et hémodynamiques. Dans un deuxième temps, le pontage aorto-coronarien, réalisé après divers essais chirurgicaux maintenant abandonnés (endartériectomie coronaire, Vineberg,..), a pour objet un palliatif anatomique à l'insuffisance circulatoire coronaire.

Actuellement, tout syndrome de menace d'infarctus doit être hospitalisé dans le centre de soins intensifs d'un service de cardiologie, non seulement pour bénéficier de la surveillance et de la mise en oeuvre d'un traitement médical, mais aussi pour que puisse être posée, en temps utile l'indication de la coronarographie et du pontage coronaire.

Compte tenu de la menace modérée d'évolution immédiate vers la mort, sinon la nécrose myocardique, il nous semble logique de proposer dans un premier temps, à titre systématique, un traitement médical. Celui-ci associera un repos strict les premiers jours (essentiellement la première semaine), une héparinothérapie (WOOD, NICHOL, MICHAELS), bien que contestée par certains (MASTER, 1963), la prescription de β bloquants à

doses progressives pour atteindre une efficacité, reconnue sur la bradycardie induite (PAPAZOGLOU, MASTER, 1974; SAMPSON). Dans l'idéal et pour la majorité des cas, l'ensemble des signes cliniques et électriques disparaît complètement.

Le bilan précis de la maladie coronarienne devra être fait vers le 20ème jour par une coronarographie systématique. En l'absence de réponse correcte au traitement médical, cet examen devra être pratiqué en urgence, salle d'opération et chirurgiens prêts, pour que l'intervention puisse être effectuée immédiatement après l'examen radiologique si l'indication opératoire est portée.

Le syndrome de menace n'est pas une contre-indication à la coronarographie (SONES). Les risques sont malgré tout majorés, et tout doit pouvoir être fait pour prévenir ou traiter une complication immédiate de l'examen.

L'indication opératoire repose d'une part sur l'importance et la diffusion des lésions anatomiques, en sachant que l'on considère actuellement comme illusoires les pontages s'abouchant sur un lit d'aval insuffisant. Elle est fondée d'autre part, et au moins tout autant sur l'étude de la ventriculographie. Les investigations hémodynamiques récentes ont montré que le calcul de la fraction d'éjection systolique étaient un bon reflet de l'état de contractilité du myocarde (AMIEL, BOURASSA). On a démontré, en particulier la corrélation entre une baisse de cette fraction d'éjection, la baisse de l'index systolique, et l'augmentation de la pression télédiastolique du ventricule gauche, témoin d'une insuffisance cardiaque souvent non décelable par le simple examen clinique.

L'existence d'une défaillance cardiaque même latente, représente la contre-indication essentielle à la chirurgie coronaire (SCANLON). L'existence d'une fraction d'éjection systolique inférieure à 50 %, d'une pression télédiastolique du ventricule gauche supérieure à 15 mm HG, d'un index d'éjection systolique inférieur à 35 ml/mn/m^2, d'un index

cardiaque inférieur à 2,7 l/mn/m^2 aggravent de façon très importante le risque opératoire et grèvent le pronostic ultérieur de l'intervention.

La mortalité n'est que de 2 % dans le groupe dont la fonction ventriculaire est normale. Elle monte à 5 % lorsqu'il existe un léger dysfonctionnement ventriculaire et que la pression télédiastolique du ventricule gauche est comprise entre 13 et 20 mm Hg. Elle atteint 11 % lorsque la dyskinésie est sévère, que la pression télédiastolique du ventricule gauche dépasse 20 mm Hg et que l'index cardiaque est inférieur à 2 l/mn/m^2 (MANLEY). Les résultats sont confirmés par de nombreux auteurs (MIKAELOFF, SCANLON).

La meilleure connaissance du risque opératoire et des facteurs qui le conditionnent, amène actuellement beaucoup d'équipes médico-chirurgicales à restreindre les indications de la chirurgie dans les maladies coronariennes.

En étudiant les statistiques des résultats à long terme de la chirurgie des syndromes de menace, on est frappé non seulement par son effet de prévention des nécroses myocardiques ultérieures, grevées d'une mortalité très importante, mais aussi par l'amélioration fonctionnelle des patients, tant au plan des douleurs angineuses qu'à celui de l'insuffisance cardiaque progressive, terme ultime de la maladie coronarienne, en l'absence de mort subite.

Il est intéressant, à cet égard, de reprendre les travaux de la littérature orientés vers les modifications de l'hémodynamique entraînées par le pontage aorto-coronarien dans les coronarites. Les résultats sont parfois contradictoires, ils apparaissent surtout actuellement moins optimistes qu'il n'y a quelques années. Les nouvelles mesures ont été effectuées habituellement lors du contrôle coronarographique du pontage, pratiqué de plus en plus régulièrement à distance de l'intervention (six mois à un an).

La perméabilité de la greffe est le facteur essentiel des conditions hémodynamiques. La thrombose du pontage s'accompagne le plus souvent, non d'une stabilité de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, mais d'une baisse non négligeable. Elle passe de 55 % à 47 % dans la série de REES. A celle-ci s'associe une augmentation du volume et de la pression de fin de diastole, donc une aggravation très nette de la fonction ventriculaire gauche. Cette donnée est surtout vérifiée pour les pontages de l'interventriculaire antérieure. La thrombose d'un greffon sur la coronaire droite a peu de conséquences hémodynamiques.

Si l'on prend les mêmes groupes que ceux utilisés pour l'étude de la mortalité opératoire, il apparaît, même dans les travaux les plus favorables (BOURASSA, 1970), que seuls les groupes I et II (fonctionnement ventriculaire normal et léger dysfonctionnement) ont leur fonction ventriculaire améliorée, ou celle-ci reste normale. Dans le groupe III (dyskinésie importante), l'amélioration n'est que très modeste. Elle est absente, ou l'on note même une aggravation dans un quatrième groupe regroupant les akinésies globales, qui représentent habituellement une contre-indication à l'intervention et ne subissent pas de pontage.

Des travaux plus récents (HAMILTON, ARBOGAST) soulignent aussi la gravité fonctionnelle de la thrombose du greffon. Ils font surtout apparaître chez les patients ayant leur pontage perméable, et même s'il existe une disparition complète des signes fonctionnels, une absence de progrès dans les performances du ventricule gauche. Cette apparente disparité peut être expliquée par l'amélioration localisée de la fonction ventriculaire gauche, une partie du myocarde restant hypokinétique. Un tel défaut de contraction est parfois modéré et non détectable par les techniques habituelles.

Ces études montrent combien les critères permettant d'apprécier les résultats de la chirurgie coronarienne restent cliniques. Mortalité opératoire et à distance, infarctus secondaires, réponse clinique, test à l'effort apparaissent insuffisants. Même les paramètres hémodynamiques s'avèrent non satisfaisants et il est toujours difficile

actuellement d'affirmer qu'un coronarien a réellement besoin de la chirurgie. Les syndromes de menace, aspect particulier de l'insuffisance circulatoire coronaire, demeurent la meilleure indication de la chirurgie de revascularisation par pontage aorto-coronarien, permettant, lorsque les critères restrictifs sont respectés, de préserver au mieux le pronostic lointain.

CONCLUSIONS

Malgré les progrès accomplis, établissant notamment que le syndrome de menace d'infarctus du myocarde est la conséquence d'une insuffisance coronarienne aiguë, presque toujours secondaire à des lésions anatomiques importantes des artères coronaires, cette entité demeure difficile à cerner.

L'étude des dossiers de cent malades, hospitalisés sur une période de quatre ans, dans l'unité de soins intensifs du Service de Cardiologie de l'hôpital de la Salpétrière (Pr. J. FACQUET), a permis de comparer les signes fonctionnels, généraux, électriques et enzymatiques de ces patients, répartis en quatre groupes, selon des critères anamnestiques.

Au plan clinique, les éléments particuliers de ce syndrome résident dans l'existence de douleurs, caractérisées par leur prolongement dans le temps, surtout par leur récurrence et par l'absence habituelle de signes d'insuffisance cardiaque associée. Au plan général, on peut remarquer la proportion non négligeable de petites modifications inflammatoires, dont la manifestation la plus fréquente est une fébricule. Au plan électrique, les troubles de la repolarisation sont isolés, habituellement présents dans le territoire de la coronaire gauche.

La confrontation de courbes enzymatiques répétées, toutes les six heures pour les CPK, tous les jours pour les SGOT et les LDH, réalisées chez un certain nombre de patients hospitalisés pour une insuffisance coronaire aiguë sans nécrose transmurale, a permis de montrer l'existence d'élévations enzymatiques associées, prolongées, en liaison directe avec les recrudescences douloureuses, dans les nécrores rudimentaires. Ces courbes s'opposent ainsi à celles réalisées chez les

patients ayant un syndrome prémonitoire. L'élévation enzymatique est alors soit totalement absente, soit très modérée et dans ce cas, transitoire, dissociée et dans rapport direct avec une recrudescence douloureuse.

L'étude de ces courbes enzymatiques a permis également de situer la date de la nécrose secondaire, lorsque celle-ci apparaît au décours de l'évolution immédiate du syndrome pré-infarctus. Cette évolution précoce nous a semblé favorable sous traitement médical dans une grande majorité des cas : 9 % de nécroses secondaires, 3 % de mortalité hospitalière.

L'évolution au long cours est, au contraire, catastrophique. Elle a pu être étudiée pendant une durée moyenne de deux ans, sur une quarantaine de patients. La mortalité globale est importante : plus de 30 %, dont près de la moitié survient subitement. Lorsque la vie est respectée, la qualité de la survie n'est pas bonne, et la proportion de patients dont l'état est satisfaisant, apparaît faible : 25 %. Le meilleur critère pronostique nous semble être, outre les constatations anatomiques fournies par la coronarographie, la disparition ou la persistance de signes électriques ischémiques : près de 90 % des malades décédés tardivement gardaient des images électrocardiographiques anormales.

La gravité du pronostic rend compte de la nécessité d'un bilan radiologique réalisé systématiquement par la coronarographie, pratiquée dès les premiers jours en l'absence de réponse au traitement médical, ou plus tardivement vers le 20ème jour, même si l'évolution immédiate semble favorable. Les données anatomiques de cet examen permettent de poser les indications éventuelles d'un traitement chirurgical, dont les risques doivent être mesurés et les résultats au long cours présagés par l'étude de la fraction d'éjection systolique ventriculaire gauche, lors de la ventriculographie couplée à la coronarographie.

L'évolution à distance des malades opérés semble bonne, une fois passé le cap opératoire. Le risque de mortalité au cours ou au décours immédiat de l'intervention n'est pas négligeable. Il est au moins le double de celui des pontages aorto-coronariens habituels. La restriction des indications de la chirurgie, fonction des données anatomiques et hémodynamiques, permettra d'améliorer ces résultats. Elle reste le seul recours actuel de cette affection au pronostic redoutable.

Vu le Président de thèse

Signé : J. FACQUET

Vu le Doyen de la Faculté

Signé : F. DELBARRE

Vu et permis d'imprimer.

Le Président de l'Université de Paris V

Signé : J. FRÉZAL

BIBLIOGRAPHIE

1 - AGRESS (L.M.) - *"Evaluation of the transaminase test".*
Amer. J. Cardiol., 3 : 74, 1959.

2 - AMIEL (L.), RUBET (A.), MIKAELOFF (P.),
DECASTRO (O.), JANIN (A.), CABADES (A.) -
"Notre expérience de la mesure des volumes ventriculaires gauches en radio-cinéma monoplan".
Lyon méd., 226 : 835, 1971.

3 - ARBOGAST (R.), SOLIGNAC (A.), BOURASSA (M.G.) -
"Influence of aorto-coronary saphenous vein by pass surgery on left ventricular volumes and ejection fraction" -
Amer. J. Med., 54 : 290, 1973.

4 - AUPERIN (A.), HIMBERT (J.), GERBAUX (A.), LENEGRE (J.) -
"Les infarctus myocardiques incomplets" (Etude anatomo-clinique de 36 observations) -
Arch. Mal. Coeur, 60 : 305, 1967.

5 - BATSAKIS (J.G.), BRIERE (R.O.) -
"Enzymatic profile of myocardial infarction" -
Amer. Heart J., 72 : 275, 1966.

6 - BEAMISH (R.E.), STORRIE (V.M.) -
"Impending myocardial infarction : recognition and management" -
Circulation, 21 : 1107, 1960.

7 - BEMILLER (C.R.), ROGERS (A.K.) -
"Long term observations in patients with angina and normal arteriograms" -
Circulation, 47 : 36, 1973.

8 - BLACKBURN (H.), KEYS (A.), SIMONSON (E.), RAUTAHARJU (P.), PUNSAR (S.) -
"The electrocardiogram in population studies. A classification study" -
Circulation, 21 : 1160, 1960.

9 - BLOCK (W.J.), CRUMPACKER (E.L.), DRY (T.J.), GAGE (R.P.) -
"Prognosis of angina pectoris. Observations in 6882 cases" -
J. amer. med. Assoc., 150 : 250, 1952.

10 - BOLOOKI (H.), VARGAS (A.), GHAHRAMANI (A.), SOMMER (L.S.), ORVALO (T.), JUDE (J.R.) -
"Aorto-coronary bypass graft for the preinfartion angina" -
Chest, 61 : 247, 1971.

11 - BORCHGREVINK (C.F.) -
"Long term anticoagulant therapy in angina pectoris. A follow up study". -
Lancet, 1 : 449, 1962.

12 - BOUNHOURE (J.P.) -
"Le syndrome de menace ou syndrome prémonitoire d'infarctus du myocarde" -
Concours méd., 97 : 267, 1975.

13 - BOURASSA (M.G.), EIBAR (J.), LESPERANCE (J.), CASTONGUAY (Y.), CAMPEAU (L.) -
"Reversibility of ventricular asynergy and dysfunction following aorto-coronary surgery (Abstr.)" -
Circulation, 41 and 42 (Suppl. III) : III-13, 1970.

14 - BOURASSA (M.G.), SOLIGNAC (A.), GOULET (C.), LESPERANCE (J.) -
"Regression and apparance of coronary collaterals in human during life" -
Circulation, 50 (Suppl. II) : II-127, 1974.

15 - BOYER (N.H.) -
"Premonitory symptoms in myocardial infarction" -
New Engl. J. Med., 227 : 628, 1942.

16 - BROUSTET (P.) -
"Infarctus du myocarde à installation lente" -
Arch. Mal. Coeur, 30 : 881, 1937.

17 - CANNOM (D.S.), MILLER (D.C.), SHUMWAY (N.E.), and All. -
"The long term follow up of patients following undergoing saphenous vein by-pass surgery" -
Circulation, 49 : 77, 1974.

18 - CARPENTIER (A.), DELOCHE (A.), FABIANI (J.N.) -
"Chirurgie de l'insuffisance coronarienne aiguë" -
Rev. Prat., Paris, 24 : 5039, 1974.

19 - CHALMERS (T.) -
"Randomization and coronary artery surgery" -
Ann. thorac. Surg., 14 : 323, 1972.

20 - CHIANG (B.N.), PERLMANN (L.V.), FULTON (M.), OSTRANDER (L.D. Jr), EPSTEIN (F.H.) -
"Predisposing factors in sudden cardiac deaths in Tecumseh, Michigan" -
Circulation, 41 : 31, 1970.

21 - COHEN (L.S.), ELLIOT (W.C.), ROLETT (E.L.), GORLIN (R.) -
"Hemodynamic studies during angina pectoris" -
Circulation, 31 : 409, 1965.

22 - COHEN (M.V.), COHN (P.F.), HERMAN (M.V.), GORLIN (R.) -
"Diagnosis and prognosis of left coronary artery obstruction" -
Circulation, 45 (Suppl. II) : II-57, 1972.

23 - CONTI (C.R.), BRAWLEY (R.K.), GRIFFITH (L.S.C.), PITT (B.), HUMPHRIES (J.O.), GOTT (V.L.), ROSS (R.S.) - *"Unstable angina pectoris : morbidity and mortality in 57 consecutive patients evaluated angiographicaly"* - Amer. J. Cardiol., 32 : 745, 1973.

24 - COOK (R.W.), EDWARDS (J.E.), PRUITT (R.D.) - *"Electrocardiographic changes in acute subendocardial infarction. I : large subendocardial and large non transmural infarcts"* - Circulation, 18 : 603, 1958.

25 - CORNFIELD (J.) - *"Approaches to assesment of the efficacy of surgical revascularization"* - Bull. N.Y. Acad. Med., 48 : 1126, 1972.

26 - DIETRICH (H.E.), LIDDICOAT (J.E.), KINARD (S.A.), De BAKEY (M.E.) - *"An analysis of operated and non operated patients with documented coronary arterial disease"* - J. thorac. cardiovasc. Surg., 57 : 115, 1963.

27 - DREYFUS (J.C.), SCHAPIRA (G.), SCEBAT (L.), RENAIS (J.), LENEGRE (J.) - *"Les enzymes sériques dans le diagnostic de l'infarctus myocardique"* - Rev. franç. Et. clin. biol., 5 : 384, 1960.

28 - EFFLER (D.B.), FAVALORO (R.G.), GROVES (L.K.), LOOP (F.D.) - *"The simple approach to direct coronary artery surgery : Cleveland clinic experience"* - J. thorac. cardiovasc. Surg., 62; 503, 1971.

29 - FAVALORO (R.G.), EFFLER (D.B.), GROVES (L.K.), SHELDON (W.C.), SONES (F.M. Jr) -
"Direct myocardial revascularisation by saphenous vein graft -
Ann. thorac. Surg., 10 : 97, 1970.

30 - FAVALORO (R.G.), EFFLER (D.B.), CHEANVECHAI (C.) -
"Acute coronary insufficiency. Surgical treatment by saphenous graft technique" -
Amer. J. Cardiol., 28 : 599, 1971.

31 - FAVALORO (R.G.) -
"Direct and indirect coronary surgery" -
Circulation, 46 : 1197, 1973.

32 - FEIL (H.) -
"Preliminary pain in coronary thrombosis" -
Amer. J. med. Sci., 193 : 42, 1937.

33 - FLEMMA (R.J.), JOHNSON (W.D.), TRECTOR (A.J.), LEPLEY (D. Jr), BLITZ (J.) -
"Surgical treatment of preinfarction angina" -
Arch. int. med., 129 : 828, 1972.

34 - FOWLER (N.O.) -
"Preinfarctionnal" angina : A need for an objective definition and for a controlled clinical trial of its management -
Circulation, 44 : 755, 1971.

35 - FRANCIS (R.L.), ACHOR (R.W.P.), BROWN (A.L. Jr) -
"Angina pectoris preceding initial myocardial infarction" -
Arch. Int. med., 112 : 226, 1963.

36 - FRANK (C.W.), WEINBLATT (E.), SHAPIRO (S.), SAGER (R.V.) -
"Pronosis of men with coronary heart disease as related to blood pressure" -
Circulation, 38 : 432, 1968.

37 - FRANK (C.W.) -
"The course of coronary heart disease. Factors relating to prognosis" -
Bull. N.Y. Acad. Med., 44 : 900, 1968.

38 - FRANK (C.W.), WEINBLATT (E.), SHAPIRO (S.) -
"Angina pectoris in men. Prognostic significance of selected medical factors" -
Circulation, 47 : 509, 1973.

39 - FRIEDBERG (A.S.), BLUMGART (H.L.), ZOLL (P.M.), SCHLESINGER (M.J.) -
"Coronary failure : the clinical syndrome of cardiac pain intermediate between angina pectoris and acute myocardial infarction" -
J. amer. med. Assoc., 138 : 107, 1948.

40 - FROMENT (R.), GONIN (A.), CAHEN (P.), ITHIER (S.), GAUTIER (F.) -
"De la médication anticoagulante dans les thromboses coronariennes" -
Rev. Lyonnaise méd., 2 : 411, 1953.

41 - FULTON (M.), LUTZ (W.), DONALD (K.W.) -
"Natural history of unstable angina" -
Lancet, 1 : 860, 1972.

42 - GAZES (P.C.), MORLEY (E.M.), FARIS (H.M.), DUNCAN (R.C.), HUMPHRIES (G.B.) -
"Pre infarctional angina. A prospective study. Ten years follow up" -
Circulation, 48 : 331, 1973.

43 - GENSINI (G.G.), ESENTE (P.), KELLY (A.) -
"Natural history of coronary disease in patients with and without coronary bypass surgery" -
Circulation, 49 and 50 (Suppl. II) : II-98, 1974.

44 - GLASSMAN (E.), SPENCER (P.C.), TICE (D.A.), WEISINGER (B.), GREEN (G.E.) -
"What percentage of patients with angina pectosis are candidates for bypass grafts ?" -
Circulation, 43 and 44 (Suppl. I) : I-101, 1971.

45 - GLASSMAN (E.), SPENCER (F.C.), KRAUSS (K.R.), WEISINGER (B.), ISOM (O.W.) -
"Changes in the underlying coronary circulation secondary to by-pass grafting" -
Circulation, 49 and 50 (Suppl. II) : 11-80, 1974.

46 - GORDON (T.), KANNEL (W.B.) -
"Premature mortality from coronary heart disease. The Framingham study" -
J. amer. med. Assoc., 215 : 1617, 1971.

47 - GORLIN (R.) -
"Pathophysiology of cardiac pain" -
Circulation, 32 : 138, 1965.

48 - GREEN (G.E.) -
"Intra-coronary pressure and flow in impending myocardial infarction" -
J. thorac. cardiovasc. Surg., 64 : 625, 1972.

49 - GRIFFITH (G.C.), BOGGS (R.P.) -
"The clinical usage of heparin" -
Amer. J. Cardiol., 14 : 39, 1964.

50 - GUERMONPREZ (J.L.), HILTGEN (M.), CARPENTIER (A.), DELOCHE (A.), MAURICE (P.) -
"L'insuffisance coronaire aiguë. Angiographie coronaire et pontage en urgence (à propos de 32 cas dont 27 opérés)" -
Coeur méd. int., 11 : 721, 1972.

51 - GUERMONPREZ (J.L.), SELLIER (P.), MAURICE (P.) -
"Les premières heures de l'insuffisance coronaire aiguë. Diagnostic clinique et premiers gestes d'urgence" -
Rev. Prat., Paris, 24 : 4933, 1974.

52 - GYPSTEIN (E.) -
"The premonitory symptoms of acute myocardial thrombosis" -
Connecticut State med. J., 4 : 270, 1944 (réf. citée).

53 - HAMILTON (G.W.), STEWART (D.K.), GOULD (K.L.), KENNEDY (J.W.) -
"Left ventricular function following successfull aortocoronary vein bypass (Abstr.)" -
Amer. J. Cardiol., 29 : 268, 1972.

54 - HAMMERMEISTER (K.E.), WARBASS (J.R.) -
"Immediate hemodynamic effect of cardiac angiography in men" -
Amer. J. Cardiol., 31 : 107, 1973.

55 - HEBERDEN (W.) -
"Some account of a disorder of the breast" -
Med. Tr. royal Coll. Phys. London, 2 : 52, 1772 (réf. citée).

56 - HERRICK (J.B.) -
"Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries" -
J. amer. med. Assoc., 59 : 2015, 1912. (réf. citée).

57 - HESS (J.W.), Mac DONALD (R.P.), FREDERICK (R.J.), JONES (R.N.), NEELY (J.), GROSS (D.) -
"Serum creatine phosphokinase (CPK) activity in disorders of heart and skeletal muscle" -
Ann. int. Med. 61 : 105, 1964.

58 - HILL (J.D.), KERTH (W.J.), KELLY (J.J.) -
"Emergency aortocoronary bypass for impending or extending myocardial infarction" -
Circulation, 41 and 42 (Suppl. III) : III-106, 1970.

59 - HILTGEN (M.), GUERMONPREZ (J.L.), SELLIER (P.), GERBAUX (A.), MAURICE (P.), LENEGRE (J.) -
"Angor de Prinzmetal. A propos de 16 cinéangiographies coronaires sélectives et de 13 interventions (pontages aorto-coronariens)" -
Arch. Mal. Coeur, 66, 553, 1973.

60 - HIMBERT (J.) -
"L'état de mal angineux" -
Ann. Méd. int., 120 : 619, 1969.

61 - HINKLE (L.E. Jr), CARVER (S.T.), STEVENS (M.) -
"The frequency of asymptomatic disturbance of cardiac rhythm and conduction in middle aged men" -
Amer. J. Cardiol., 24 : 629, 1969.

62 - HOCHBERG (H.M.) -
"Characteristics and significance of prodromes of coronary unit patients" -
Chest, 59 : 10, 1971.

63 - HOOD (W.B. Jr) -
"Editorial : Salvage of myocardium in acute ischemia" -
Circulation, 43 : 11, 1971.

64 - HRUBEC (Z.), ZUKEL (W.J.) -
"Epidemiology of coronary heart disease among young army males of World War II" -
Amer. Heart J., 87 : 722, 1974.

65 - HUMPHRIES (J.O.), KULLER (L.), ROSS (R.S.),
FRIESINGER (G.C.), PAGE (E.E.) -
"Natural history of ischemic heart disease in relation to arteriographic findings. A twelve years study of 224 patients".
Circulation, 49 : 489, 1974.

66 - KANNEL (W.B.), CASTELLI (W.P.), GORDON (T.),
Mac NAMARA (P. M.) -
"Serum cholesterol lipoproteins and the risk of coronary heart disease..The Framinghan study" -
Ann. intern. Med., 74 : 1, 1971.

67 - KATZ (A.M.) -
"Effect of ischemia on the contractile processes of heart muscle" -
Amer. J. Cardiol., 32 : 456, 1973.

68 - KRAUSS (K.K.), HUTTER (A.M. Jr), De SANCTIS (R.W.) -
"Acute coronary insufficiency. Clinical course and follow up" -
Circulation, 43 and 44 (Suppl. II) : II-102, 1971.

69 - KRAUSS (K.K.), HUTTER (A.M. Jr), De SANCTIS (R.W.) -
"Acute coronary insufficiency : course and follow up" -
Circulation, 45 and 46 (Suppl. I) : I-66, 1972.

70 - KULLER (L.), LILIENFELD (A.), FISCHER (R.) -
"Epidemiological study of sudden and unexpected deaths due to arteriosclerotic heart disease" -
Circulation, 34 : 1056, 1966.

71 - KULLER (L.), COOPER (M.), PERPER (J.) -
"Epidemiology of sudden death" -
Arch. int. Med., 129 : 714, 1972.

72 - LAMBERT (C.J.), ADAM (M.), GEISLER (G.F.), VERSOZA (E.), NAZARIAN (M.), MITCHELL (B.F. Jr) -
"Emergency myocardial revascularisation for impending infarctions and arrythmias" -
J. thorac. cardiovasc. Surg., 62 : 522, 1971.

73 - LENEGRE (J.), BEAUMONT (J.L.) -
"Traitement anticoagulant de l'infarctus du myocarde et de l'angine de poitrine rebelle" -
Presse méd., 60 : 1395, 1952.

74 - LENEGRE (J.), HIMBERT (J.), CORCONDILAS (A.) -
"Les lésions anatomiques dans l'angine de poitrine commune".
Arch. Mal. Coeur, 51 : 483, 1958.

75 - LEVY (G.), GAUTIER (J.P.) -
"Taux de certaines enzymes après épreuve d'effort" -
Nouv. Presse méd., 3 : 93, 1974.

76 - LICHTLEN (P.R.), MOCCETTI (T.) -
"Prognostic aspects of coronary angiography" -
Circulation, 45 and 46 (Suppl. II) : II-7, 1972.

77 - LINHART (J.M.) -
"Myocardial function in coronary artery disease determined by atrial pacing" -
Circulation, 44 : 203, 1971.

78 - LINHART (J.M.), BELLER (B.M.), TALLEY (R.C.) -
"Preinfarction angina : Clinical, hemodynamic and angiographic evaluation" -
Chest, 61 : 312, 1972.

79 - LOSNER (S.), VOLK (B.), ARONSON (S.) -
"Diagnostic aids in acute myocardial infarction : Clinical and experimental" -
Amer. Heart J. 54 : 225, 1957.

80 - LOWN (B.), WOLF (M.) -
"Approaches to sudden death from coronary heart disease" -
Circulation, 44 : 130, 1971.

81 - Mac ALPIN (R.N.), KATTUS (A.A. Jr) -
"Angina pectoris at rest with preservation of exercice capacity : "Angina inversa" -
Circulation, 35 and 36 (Suppl. II) : II-175, 1967.

82 - Mac NEER (J.F.), STARMER (C.F.), BARTEL (A.G.) and All -
"The nature of treatment selection in coronary artery disease. Experience with medical and surgical treatment of a chronic disease" -
Circulation, 49 : 606, 1974.

83 - MANLEY (J.C.), JOHNSON (W.D.) -
"Effects of surgery on angina (pre and post infarction) and myocardial function (failure)" -
Circulation, 46 : 1208, 1972.

84 - MASTER (A.M.), DACK (S.), JAFFE (H.L.) -
"Premonitory symptoms of acute coronary occlusion (a study of 260 cases)" -
Ann. int. Med., 14 : 115, 1940.

85 - MASTER (A.M.), JAFFE (H.L.), FIELDS (L.E.), DONOSO (E.) -
"Acute coronary insufficiency. Its differential diagnosis and treatment" -
Ann. int. Med., 45 : 561, 1956.

86 - MASTER (A.M.) -
"The treatment of impending infarction (premonitory phase of coronary occlusion)" -
Dis. Chest. 43 : 302, 1963.

87 - MASTER (A.M.) -
"Evaluation of an anticoagulant therapy in the impending phase of acute coronary occlusion" -
Dis. Chest, 44 : 110, 1963.

88 - MASTER (A.M.), JAFFE (H.L.) -
"Propranolol us saphenous vein graft bypass for impending infarction (preinfarction syndrome)" -
Amer, Heart J., 87 : 321, 1974.

89 - MAURICE (P.), BEAUMONT (J.L.), LEUPIN (A.), LENEGRE (J.) -
"La période prémonitoire de l'infarctus du myocarde" -
Arch. Mal. Coeur, 48 : 551, 1955.

90 - MAURICE (P.), RENAIS (J.), OLIVIER (D.), SCEBAT (C.) -
"Les enzymes sériques dans le diagnostic des lésions cardiaques d'origine coronarienne" -
Arch. Mal. Coeur, 65 : 295, 1972.

91 - MICHAELS (L.) -
"Heparin administration in acute coronary insufficiency. Its value in the initial stages of treatment" -
J. amer. med. Assoc., 221 : 1235, 1972.

92 - MIKAELOFF (P.), AMIEL (L.), DELAYE (J.),
DUPONT (J.C.), AGE (C.) -
"Le pontage veineux aorto-coronarien peut-il améliorer la dynamique du ventricule gauche" -
Nouv. Presse méd., 1 : 2767, 1972.

93 - MIKAELOFF (P.), AMIEL (L.), DELAYE (J.) et coll. -
"Incidence des lésions coronariennes et des données de la cinéventriculographie sur les résultats de la chirurgie du pontage aorto-coronarien" -
Ann. Chir. thorac. cardiovasc., 11 : 269, 1972.

94 - MILLER (D.C.), CANNON (D.S.), FOGARTY (T.S.), SCHROEDER (J.S.), DAILY (P.O.), HARRISON (D.C.) -
"Saphenous vein coronary artery bypass in patients with "preinfarction angina" -
Circulation, 47 : 234, 1973.

95 - MOBERG (C.H.), WEBSTER (J.S.), SONES (F.M. Jr) -
"Natural history of severe proximal coronary disease as defined by cineangiography (200 patients, 17 years follow up) -
Amer. J. Cardiol., 29 : 282, 1972.

96 - MOUNSEY (P.) -
"Prodromal symptoms in myocardial infarction" -
Brit. Heart J., 13 : 215, 1951.

97 - MURNAGHAN (D.), HICKEY (N.), MULLARY (R.) -
"Immediate and long term experience of acute coronary insufficiency" -
Brit. Heart J., 32 : 555, 1970.

98 - NICHOL (E.S.), PHILIPS (W.C.), CASTEN (G.G.) -
"Virtue of prompt anticoagulation therapy in impending myocardial infarction. Experiences with 318 patients during a ten years period" -
Ann. int. med., 50 : 1158, 1959.

99 - NISSEN (N.I.), RANLOV (P.), WEISS-FOGH (J.) -
"Evaluation of four different serum enzymes in the diagnostic of acute myocardial infarction" -
Brit. Heart J., 27 : 520, 1965.

100 - NIVET (M.), CONSTANS (C.), FACQUET (J.) -
"Créatine kinase : élévation pathologique en dehors de l'infarctus du myocarde" -
Rev. franç. Et. clin. biol., 8 : 74, 1963.

101 - NYDICK (I.), RUEGSEGGER (P.), WROBLEWSKI (F.), LA DUE (J.S.) -
"Variations in serum glutamic oxaloacetic transaminase activity in experimental and clinical coronary insufficiency, pericarditis and pulmonary infarction" -
Circulation, 15 : 324, 1957.

102 - OBERMAN (A.), JONES (W.B.), RILEY (C.P.), REEVES (T.J.), SHEFFIELD (L.T.), TURNER (M.E.) -
"Natural history of coronary artery disease" -
Bull. N.Y. Acad. Med., 48 : 1109, 1972.

103 - OXMAN (H.A.), TITUS (J.L.), NOBREGA (F.T.), CONNOLLY (D.C.) -
"Pronostic effect of electrocardiographic abnormalities at the time of initial diagnosis of angina pectoris" -
Amer. J. Cardiol., 26 : 653, 1970.

104 - PAPAZOGLOU (N.M.) -
"Letter to the Editor : Use of propranolol in preinfarction angina" -
Circulation, 44 : 303, 1971.

105 - PARKER (J.O.), LEDWICH (J.R.), WEST (R.O.), CASE (R.B.) -
"Reversible cardiac failure during angina pectoris" -
Circulation, 39 : 745, 1969.

106 - PARKER (J.O.), WEST (R.O.), CASE (R.B.), CHIONG (M.A.) -
"Temporal relationships of myocardial lactate metabolism, left ventricular function and ST-Segment depression" -
Circulation, 40 : 97, 1969.

107 - PARKER (F.B.), NEVILLE (J.F.), HANSON (E.L.), WEBB (W.R.) -
"Retrograde and anterograde pressures and flow in preinfarction syndrome" -
Circulation, 49 and 50 (Suppl. II) : II-122, 1974.

108 - PELL (S.), D'ALONZO (C.A.) -
"Immediate mortality and five years survival of employed men with a first myocardial infarction" -
New Engl. J. Med., 270 : 915, 1964.

109 - PRINZMETAL (M.), KENNAMER (R.), MERLIS (R.) -
"Angina pectoris : 1-A variant form of angina pectoris" -
Amer. J. Med., 27 : 375, 1959.

110 - PROUDFIT (W.L.), SHIREY (E.K.), SONES (F.M. Jr) -
"Selective cinecoronary arteriography. Correlation with clinical findings in 1,000 patients" -
Circulation, 33 : 901, 1966.

111 - PROUDFIT (W.L.), SHIREY (E.K.), SONES (F.M. Jr) -
"Distribution of arterial lesions demonstrated by selective cinecoronarography" -
Circulation, 36 : 54, 1967.

112 - PROUDFIT (W.L.), SHIREY (E.K.), SHELDON (W.C.), SONES (F.M. Jr) -
"Certain clinical characteristics correlated with extent of obstructive lesions demonstrated by selective cine-coronary arteriography" -
Circulation, 38 : 947, 1968.

113 - REES (G.M.), KREMKAU (E.L.), BRISTOW (J.D.), GREEN (G.S.), HERR (R.H.), STARR (A.) -
"Left ventricular performance following vein bypass for coronary heart disease" -
Circulation, 41 and 42 (Suppl. III) : III-190, 1970.

114 - RENAIS (J.), SCEBAT (L.) -
"Etude du taux des transaminases sériques dans les maladies cardio-vasculaires" -
Ann. biol. clin., 18 : 7, 1960.

115 - RENAIS (J.), SCEBAT (L.), LENEGRE (J.) -
"Les enzymes sériques dans le diagnostic des cardiopathies d'origine coronarienne. La deshydrogénase de l'acide alpha-hydroxybutyrique" -
Arch. Mal. Coeur, 58 : 317, 1965.

116 - RESNIK (W.H.) -
"Significance of prolonged anginal pain (preinfarction angina)" -
Amer. Heart J., 63 : 290, 1962.

117 - ROBINSON (W.A.), SMITH (R.F.), STEVENS (T.W.), PERRY (J.M.), FRIESSINGER (G.C.) -
"Preinfarction syndromes. Evaluation and treatment" -
Circulation, 45 and 46 (Suppl. II) : II-212, 1972.

118 - ROWELL (N.R.), SMITH (A.J.) -
"Multiple serial enzyme studies in acute myocardial infarction" -
Brit. méd. J., 2 : 459, 1959.

119 - RUTHERFORD (B.D.), PLUTH (J.R.), DANIELSON (G.K.), WALLACE (R.B.), DAVIS (G.D.), FRYE (R.C.) -
"Left ventricular hemodynamics before and after aorto-coronary artery saphenous vein bypass grafts in patients with angina pectoris (Abstr.)" -
Circulation, 42 (Suppl. III) : III-194, 1970.

120 - SAMPSON (J.J.), ELIASER (M.) -
"The diagnosis of impending acute coronary artery occlusion" -
Amer. Heart J., 13 : 675, 1937.

121 - SAMPSON (J.J.), HYATT (K.H.) -
"Management of the patient with severe angina pectoris. An internist's point of view" -
Circulation, 46 : 1185, 1972.

122 - SCANLON (P.J.), NEMICKAS (R.), MORAN (J.F.), TALANO (J.V.), AMIRPAVIZ (F.), PIFARRE (P.) -
"Accelerated angina pectoris. Clinical, hemodynamic, arteriographic and therapeutic experience in 85 patients" -
Circulation, 47 : 19, 1973.

123 - SCEBAT (L.), RENAIS (J.), LENEGRE (J.) -
"Enzymes sériques dans le diagnostic des lésions myocardiques d'origine coronarienne. I : La transaminase glutamino-oxalo-acétique" -
Arch. Mal. Coeur (Rev. Athéroscl.), 2 : 179, 1960.

124 - SCHOR (S.S.), CLARK (T.W.), PARKHURST (L.W.), BAKER (J.P.), ELSOM (K.A.) -
An evaluation of the periodic health examination. The findings in 350 examines who died" -
Ann. int. Med., 61 : 999, 1964.

125 - SCHWARTZ (C.J.), MITCHELL (J.R.A.) -
"The relation between myocardial lesion and coronary heart disease" -
Brit. Heart J., 24 : 761, 1962.

126 - SEGAL (B.L.), LIKOFF (W.), Van den BROEK (H.), ADAM (A.), BLANCO (G.), KIMBIRIS (D.), NAJMI (M.) -
"Saphenous vein bypass surgery for impending myocardial infarction (Abstr.)" -
Amer. J. Cardiol., 29 : 290, 1972.

127 - SHORT (D.) -
"Value and limitations of electrocardiogram in diagnostic of slight and subacute coronary attacks" -
Brit. Med. J., 4 : 673, 1968.

128 - SLAGLE (R.C.), BARTEL (A.G.), BEHAR (V.S.), PETER (R.H.), ROSATI (R.A.), KONG (Y.) -
"Natural history of angiographically documented coronary artery disease" -
Circulation, 44 (suppl. II) : II-60, 1972.

129 - SMITH (K.S.), PAPP (C.) -
"The prevention of impending cardiac infarction by anticoagulant treatment" -
Brit. Heart J., 14 : 467, 1951.

130 - SOBEL (B.E.) -
"Serum creatine phosphokinase and myocardial infarction" -
J. amer. med. Assoc., 229, 201, 1974.

131 - SOLOMON (H.A.), EDWARDS (A.L.), KILLIP (T.) -
"Prodromata in acute myocardial infarction" -
Circulation, 40 : 463, 1969.

132 - SONES (F.M. Jr) -
"Indication of coronary arteriography" -
Circulation, 46 : 1155, 1972.

133 - SPENCER (F.C.), GLASSMAN (E.) -
"Preinfarction angina. Current therapeutic consideration" -
Amer. J. Cardiol., 32 : 382, 1973.

134 - STOWERS (M.), SHORT (D.) -
"Warning symptoms before major myocardial infarction" -
Brit. Heart J., 32 : 833, 1970.

135 - VAKIL (R.J.) -
"Intermediate coronary syndroms" -
Circulation, 24 : 557, 1961.

136 - VAKIL (R.J.) -
"Preinfarction syndrome. Management and follow up" -
Amer. J. Cardiol., 14 : 55, 1964.

137 - VEJJAJIVA (A.), TEASDALE (G.M.) -
"Serum creatine kinase and physical exercise" -
Brit. med. J., 1 : 1653, 1965.

138 - VINCENT (W.H.), RAPAPORT (E.) -
"Serum creatine phosphokinase in the diagnosis of acute myocardial infarction" -
Amer. J. Cardiol., 15 : 17, 1965.

139 - VOGEL (J.H.K.), Mc FADDEN (R.B.), LOVE (J.W.), JAHNKE (E.J.) -
"Emergency vein bypass for the preinfarction syndrome" -
Chest, 59 : 606, 1971.

140 - WATKINS (J.C.), RUSSEL (R.O.), RACKLEY (C.E.) -
"Follow up unstable angina in a myocardial infarction research unit" -
Circulation, 45 and 46 (Suppl. II) : 11-23, 1972.

141 - WELTI (J.J.), NIVET (M.), SAMSON (M.), COLVEZ (P.), BREANT (P.), ROSA (J.) -
"Transaminases glutamiques oxaloacétiques et infarctus du myocarde" -
Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris, 74 : 162, 1958.

142 - WELTI (J.J.) -
"A propos de la créatine phosphokinase du sérum" -
Acta cardiol., 18 : 578, 1963.

143 - WOLSON (S.), ROSE (L.I.), BOUSSER (J.E.), PARIS (A.F.), ACOSTA (A.E.), COOPER (K.H.), SCHECHTER (E.) -
"Serum enzyme levels during exercice in patients with coronary heart disease. Effect of traning" -
Amer. Heart J., 84 : 478, 1972.

144 - WOOD (P.) -
"Acute and subacute coronary insufficiency" -
Brit. med. J., 1 : 1779, 1961.

145 - WRIGHT (S.) -
"Physiologie appliquée à la médecine" -
12ème éd. (Ed. française), Flammarion, Paris, 1973.

146 - WROBLEWSKI (F.) -
"Clinical significance of serum enzyme alterations associated with myocardial infarction" -
Amer. Heart J., 54 : 219, 1957.